

氏 名		り こうろん LI HAOLUN
学位(専攻分野)		博 士 ( 学 術 )
学 位 記 番 号		博 甲 第 1080 号
学 位 授 与 の 日 付		令和 5 年 3 月 24 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		工芸科学研究科 物質・材料化学専攻
学 位 論 文 題 目		活性種による高分子構造変化及び活性種の細胞膜輸送に関する分子動力学研究
審 査 委 員		(主査)教授 藤原 進 教授 田中 克史 教授 坂井 瓦

### 論文内容の要旨

主に放射線照射によって生じるヒドロキシラジカル (OH ラジカル) 等の活性種は、寿命が短く反応性が高い。活性種が高分子材料や生体分子と反応すると、それらの本来の構造が破壊され、機能が損なわれる。本論文では、活性種により損傷した高分子材料の構造変化、及び活性種の細胞膜輸送過程の二つの課題に着目し、分子動力学 (MD) 法を用いて研究を行った。本論文は 4 章で構成され、各章の要旨は次の通りである。

第 1 章では、序文として、活性種が高分子材料や生体分子に与える損傷の背景、先行研究及び研究目的について概説した。高分子材料が活性種に接触すると、高分子中の水素原子が活性種に奪われることにより、高分子がラジカル化する。その結果、構造変化や化学反応が起こり、高分子材料の寿命や機能が低下することが知られている。しかし、実験では、ナノ秒タイムスケール及び原子レベルでその構造変化を観測、解析することは現時点では困難なため、構造変化のメカニズムは完全には解明されていない。一方、生物体内には常に活性種が生成・消滅しており、活性種が遺伝子の本体である DNA の構造を破壊し損傷を与えることにより、細胞のアポトーシスが誘発され、細胞死の原因になる。近年、ガン細胞の膜構造と正常細胞の膜構造の違いを利用し、活性種を含む低温大気圧プラズマを用いたガン治療の可能性が示された。しかし、その原因やメカニズム、活性種の細胞膜輸送過程はまだ明らかになっていない。一つの仮説は、ガン細胞の細胞膜にはより多くのアクアポリン (水や活性種が透過できる穴を持つ膜タンパク質) が存在し、正常細胞よりも多くの活性種がガン細胞内に入りやすいというものであるが、この仮説を実験的に検証することは現時点では難しい。本論文では、MD 法を用い、上述の二つの課題について調べた。

第 2 章では、活性種により水素が奪われラジカル化した損傷ポリエチレン一本鎖からなる折り畳み鎖結晶の古典 MD シミュレーションを行った。その結果、全炭素数に対する取り除かれた水素数の比が 0.1 以上になると、ポリエチレンの熱安定性及び構造安定性が大幅に低下することが明らかになった。また、反応 MD シミュレーションの結果、低温での二重結合や共役結合の生成、環状構造の形成、及び高温での鎖切断を含む数種類の分子内反応を観測することができた。

第3章では、OH ラジカルの細胞膜輸送過程について、脂質二重膜と4つのアクアポリンを含む膜一タンパク質複合体モデルを作成し、長時間の古典MDシミュレーションを行った。その結果、水がアクアポリンの水チャンネルを透過する際、水分子が連続的に透過することが確認できたが、OH ラジカルが水チャンネルを透過することは確認できなかった。OH ラジカルの透過性をより詳細に調べるため、OH ラジカルを強制的に膜透過させる操舵MDシミュレーションを行った結果、OH ラジカルがアクアポリンの水チャンネルを透過する場合、水チャンネルと接触した際にOH ラジカルは大きな斥力を受けるが、その後斥力が引力に変わり、OH ラジカルの透過を促進することが明らかになった。

第4章では、本研究で得られた成果と今後の課題を総括としてまとめた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文で用いられた分子動力学(MD)法は、生体分子や材料等、多数の原子・分子からなる集団系の構造や動的性質を研究する計算機シミュレーション手法の一種である。MD法では、集団系を構成するすべての粒子(原子あるいは原子団)に働く力を計算して運動方程式を数値的に解くことにより、粒子の運動を直接追跡する。最近では、反応力場を用いることにより化学反応も扱えるようになってきた。また、現象の分子レベルでの理解にとって重要な自由エネルギー計算も、比較的高い精度で可能となってきている。本研究で扱った二つの課題、活性種による高分子構造変化及び活性種の細胞膜輸送は、いずれも実験的に分子レベルでそのメカニズムを解明することが困難な課題であり、分子シミュレーションによる解明が期待されている。

申請者は、MD法を駆使することにより、上記二つの研究課題に取り組んだ。一つ目の研究課題では、活性種からの攻撃により水素原子の取り除かれたポリエチレンモデルを研究対象とし、古典MD法及び反応MD法を用いてシミュレーションを行い、損傷ポリエチレンの構造安定性及び分子内化学反応についての新たな知見を得た。今後、本研究と同じ手法を用いることにより、より複雑な高分子材料が損傷を受けた場合の構造変化を予測することも可能となる。二つ目の研究課題では、活性種としてヒドロキシラジカル(OHラジカル)を研究対象とし、細胞膜モデルである脂質二重膜-アクアポリン複合体の水溶液に存在するOHラジカルの膜輸送経路の一部を、長時間古典MDシミュレーションにより解明した。また、透過する際にOHラジカルが受ける力を解析することにより、膜輸送の分子機構に関する新たな知見を得た。この知見は、今後低温大気圧プラズマによるガン治療の開発にとって大変有意義な設計指針となり得る価値の高いものであると認められる。

本論文の基礎となっている学術論文は、レフェリー制度の確立した雑誌に掲載された以下の2編であり、全て申請者が筆頭著者である。

1. “Structural changes in tritium-substituted polymeric materials by beta decays: a molecular dynamics study”, Haolun Li, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, Tomoko Mizuguchi, Takuo Yasunaga, Takao Otsuka, Takahiro Kenmotsu, Yuji Hatano, Shinji Saito, *Plasma and Fusion Research*, **14**, 3401106, 2019.

2. “Structural change of damaged polyethylene by beta-decay of substituted tritium using reactive force field”, Haolun Li, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, Tomoko Mizuguchi, Ayako Nakata, Tsuyoshi Miyazaki and Shinji Saito, *Japanese Journal of Applied Physics*, **60**, SAAB06, 2021.

以上の結果より、本論文の内容は十分な新規性と独創性、さらに学術的な意義があり、博士論文として十分な水準を満たしていると審査員全員が認めた。