

| | |
|-------------|---|
| 氏 名 | かわなみ りゅうた 川波 竜太 |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (学 術) |
| 学 位 記 番 号 | 博 1 1 6 3 号 |
| 学位授与の日付 | 令和 7 年 3 月 21 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 | 生体分子と溶質の相互作用に関する微視的研究—DNA と水酸化ラジカル、原始細胞膜とマグネシウムイオン— |
| 審 査 委 員 | (主査)教授 藤原 進 教授 坂井 亙 教授 吉田 裕美 |

論文内容の要旨

分子の視点から生命現象を解明しようとする分子生物学が急速に発展したのは最近のことである。近年では CPU の進歩とともに、GPU コンピューティングを活用した分子動力学 (MD) シミュレーションの高速化も行われ、気軽に数十万原子のダイナミクスをマイクロ秒のオーダーまで計算できるまでになっている。本論文は、主に MD シミュレーションを用いて生体分子とその周囲に存在する溶液中の溶質との相互作用を解析することで、微視的アプローチから生命現象の解明を目指したものである。本論文は、4 章から構成される。

第 1 章は諸論であり、本研究の背景及び目的を述べている。

第 2 章では、OH ラジカルによる DNA の損傷過程について、古典 MD シミュレーションの手法、結果および解析について述べている。細胞に電離放射線を照射すると水分子が電離して OH ラジカルが生成することがある。この OH ラジカルは DNA の糖部分の水素原子を引き抜き、その結果生成された DNA ラジカルは鎖切断を引き起こす。そのため、この反応のメカニズムを分子レベルで解明することは重要な課題である。その高い反応性による他の薬剤とは異なる OH ラジカルの水素引き抜きメカニズムを調べるため、速度論的同位体効果を用いた研究により、糖水素の脱離の度合いは明らかになっている。しかし、この違いを分子論的に説明するメカニズムはまだ明らかにされていない。この問題に対して、以前からいくつかの計算アプローチが行われてきたが、シミュレーション時間 ($\sim \mu s$) 内に OH ラジカルが DNA に接近することは稀であり、OH ラジカルが水素原子の脱離に先行する空間配置を十分にサンプリングすることは困難であるため、近似的なアプローチが用いられてきた。本研究では、ヌクレオチドと OH ラジカルの間に拘束ポテンシャルを課した MD シミュレーションを行うことで、相対的なアクセシビリティを効率的に計算した。その結果、各水素原子に対する OH ラジカルのアクセシビリティは、溶媒としての水分子とは異なることがわかった。さらに詳細なアクセシビリティ解析の結果、OH ラジカルがリボースの水素原子に接近する角度と、水素原子を脱離させるエネルギー障壁が重要なファクターであることも見出した。

第 3 章では、生命の起源に関する諸課題のうち、原始の細胞膜の安定性と透過性の両立について取り組んだ成果について述べている。生命の起源に関する研究領域において、脂肪酸が原始的な細胞膜を構成する主要な分子であるという説が有力である。脂肪酸ベシクルに関する種々の研究が行われてきたが、未だ解決されていない問題の一つが、原始細胞膜の安定性と透過性の両立である。これまで安定性と透過性のトレードオフを克服するための様々な取り組みがなされてきたが、未だ解決には至っていない。本研究では添加分子による脂肪酸二重膜の物性変化について MD シミュレーションを用いて詳細に解析し、得られた知見に基づいて透過性・安定性を両立す

る脂肪酸ベシクル系を構成するという方策のもとで研究を進めた。具体的には、イソプレノイドを脂肪酸の膜に添加すると透過性と安定性が向上するという先行研究をもとに、そのメカニズムを調べるために MD シミュレーションを行った。解析の結果、もともとアシル鎖が一本で平面膜を形成するには大きな自発曲率をもつ脂肪酸二重膜の疎水鎖部分にイソプレノイドが入り込み、膜全体としての自発曲率を下げることで二重膜の安定性を向上させることがわかった。また、このイソプレノイドは疎水鎖部分のパッキング密度を下げることで流動性を増加させ、その結果として二重膜の透過性が向上することがわかった。

第 4 章では結論として、本研究で得られた DNA 損傷過程と原始細胞膜に関する MD シミュレーションの結果を総括し、それぞれの生命科学における意義を論じている。また、得られた知見に基づき、さらなる研究の方向性と技術的課題について展望を示している。特に、原始細胞膜に関してはシミュレーションの限界と、実験との相補関係についても述べている。

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、生体分子や材料など、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 (原子あるいは疎視化粒子) 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。これにより、原子レベルでの分子構造や構造変化に関する情報が得られる。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た。本研究で扱った二つの課題、OH ラジカルによる DNA の損傷過程及び脂肪酸二重膜の安定性と透過性は、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、OH ラジカルによる DNA リボース部位の水素引き抜き現象を研究対象とし、OH ラジカルの DNA リボース部位へのアクセシビリティについての新たな知見を得た。今後、本研究で得られた微視的データを、物質中における様々な放射線挙動を調べるためのモンテカルロ計算コード Geant4-DNA に実装することにより、放射線に対する生体への影響評価の精度が高まると期待される。二つ目の研究課題では、添加分子による脂肪酸二重膜の物性変化について詳細に解析し、脂肪酸二重膜の疎水鎖部分にイソプレノイドが入り込み膜全体としての自発曲率を下げることで二重膜の安定性を向上させること、イソプレノイドは疎水鎖部分のパッキング密度を下げることで流動性を増加させ二重膜の透過性を向上させること、といった新たな知見を得た。この知見は、原始細胞膜の進化に関する理解を深めるとともに、安定な脂肪酸ベシクルの設計に貢献す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. “Molecular dynamics study of perturbation on protocell membrane induced by magnesium ion”, Ryuta

Kawanami, Susumu Fujiwara, *Journal of Advanced Simulation in Science and Engineering*, **11**(1), 179-187, 2024

2. “Analyzing hydroxyl radical accessibility related to hydrogen abstraction in a DNA sugar moiety using molecular dynamics simulations”, Ryuta Kawanami, Susumu Fujiwara, Yoshiteru Yonetani, Tsukasa Aso, *AIP Advances*, **14**(10), 105318, 2024

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。