

氏名	山田 彩子
学位(専攻分野)	博士(理学)
学位記番号	理博第 3230 号
学位授与の日付	平成 20 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	理学研究科物理学・宇宙物理学専攻
学位論文題目	Dynamic Self-Organization of Biomolecules in Relation to their Biological Significance: Single Giant DNA and Phospholipid Molecules (生体分子の動的秩序構造形成とその生物学的意義：単分子長鎖 DNA およびリン脂質分子について)
論文調査委員	(主査) 教授 吉川 研一 教授 小貫 明 准教授 瀬戸 秀紀

### 論文内容の要旨

本学位論文は、2部5章、および序論と結びから成っており、DNAとリン脂質分子についての研究成果が述べられている。より具体的には、長鎖の単分子DNAの高次構造、および多数のリン脂質分子が形成する種々の凝集体構造に注目し、その動的な自己組織化現象についての新知見が論じられている。序論では、生体分子が、境界条件や時間履歴に対応して多様な秩序構造を形成することにより、生物の体を維持していると、それに際し重要な役割を果たす種々の分子間力を、階層構造に注目しながら概観している。

第1部は長鎖の単分子DNAについて割かれており、第1章、第2章より成る。第1章では、DNAの生物学的、および物理学的な立場からの基本事項について述べられている。まず始めに、DNAの分子構造から、細胞内での階層的な秩序構造といった、より高次の構造、さらに、DNA上に塩基配列として刻まれた遺伝情報がタンパク質として機能するための第一段階、転写反応のメカニズムについて、主に生物学的見地からの基本的性質が記述された後、持続長より十分に長いDNAについて、半屈曲性高分子としての特徴的な性質である、一次相転移「折り畳み転移」が起こることを、高分子物理学を援用し、説明している。次いで、この折り畳み転移に伴う甚大な密度変化が、生化学的な活性にも影響を及ぼすとし、転移に伴って遺伝子の活性がオン・オフ的に制御されるのではないかという、第1部の研究の動機付けともなった仮説について触れている。第2章は、これを実際に単分子レベルで検証するために行った実験について、詳しく述べられている。実験の結果、多価陽イオンの濃度変化に伴い、DNAが緩く広がった状態から、密に秩序だって折り畳まれた状態へと不連続に転移するのに伴って、先に述べた転写反応の活性が、単分子レベルでオン・オフ制御されることを明らかにしている。本章の内容は、Applied Physics Letter 誌に公表されている。

第2部はリン脂質分子について割かれており、第3、4、5章より成る。第3章ではまず、リン脂質の基本的な事柄について述べられている。いわく、リン脂質は全ての生体膜の主要な構成成分であり、また両親媒性分子としての性質を持つ。次いで、多数の両親媒性分子が自己組織化して形作られる種々の構造について概観し、そのうち、細胞サイズのリン脂質二分子膜小胞、リポソームに特に焦点を当てている。第4章では、始めに第2部の研究動機である、構成論的手法によるモデル細胞系構築の試みについて、過去の研究を紹介しながら述べている。その後、リン脂質に覆われた油滴および水滴が油水界面を自発的に越える新奇な現象について、実験結果を詳細に述べると共に、メカニズムの議論を行い、特に、油中水滴からリポソームが形成されることから、細胞モデル構築への大きな足がかりになると結論付けている。本章の内容は、Langmuir 誌に公表されている。第5章では、リン脂質を溶かした油と水との界面上に、リン脂質が秩序だった凝集体のパターンを形成し、さらにそこからリポソームが自発的に形成されるという、全く新奇な現象について報告している。形成されたリポソームの特徴から、そのメカニズムを推定し、仮説を立てて議論を行っている。本章の内容は、ChemBioChem 誌に公表されている。

最後に結びとして、本学位論文の内容を要約し、今後の学問的展望を述べている。

### 論文審査の結果の要旨

本学位論文において、筆者は、生体分子の自己組織化という視点に立って生命現象の本質を捉えることを主題としている。DNAおよびリン脂質は、生物にとってそれぞれ遺伝情報の担い手、および自己を外界から隔てる境界であり、故に最も重要かつ基本的な要素の一つであると言える。本論文は、第1部と第2部が、それぞれDNAとリン脂質に充てられており、DNAにおいては単分子、リン脂質においては多分子の自己組織化を通して、生命現象に内在する単純な物理法則を見出すことを目指している。

第1部では、半屈曲性高分子である長鎖DNAに特徴的な、「折り畳み転移」という物理的性質が遺伝情報の発現制御に関わるとする、全く新奇な視点を持ち、それを検証する研究を行っている。第1部は二つの章から成っており、初めの章ではDNAの生物学的側面、および高分子物理学的な性質、さらに、これまで生物学において一般に受け入れられている枠組みでは説明のできない問題点について述べ、それを起点として、先に述べた新しい仮説に至る筋道が示されている。続く章では、単分子レベルで、DNA分子の高次構造、およびDNAから転写反応によって写し取られたRNA分子を同時に可視化し、DNAの高次構造転移と転写活性との相関を明らかにした実験について、明確に記述している。これにより、無秩序に広がったDNA分子が、秩序だった密な構造へと転移することで、DNAに結合して転写反応を触媒する酵素の働きを阻害、転写活性をオン・オフ的に制御することを明らかにした。転写反応は、DNA上に塩基配列として書き込まれた遺伝情報が、タンパク質として機能を持つに至る遺伝子発現の第一段階であることから、DNAの折り畳み転移という単純な物理的性質によって、遺伝子発現がオン・オフ的に制御されうるという、生物学的に見ても意義のある結論をもたらしている。

第2部では、両親媒性分子であるリン脂質の自己組織化に着目し、油水界面を介するという独創的な手法により、リン脂質分子の新奇な秩序構造形成を二つの系について見出している。これらの系では共に、細胞サイズのリン脂質二分子膜小胞、すなわちリボソームの形成が観察されている。リボソームは、細胞膜の最も単純なモデルであり、このリボソーム形成過程は、筆者が第2部の研究目的として掲げている、構成論的なモデル細胞系構築への大きな一歩となっている。筆者が見出した第一の系では、油中のリン脂質膜小胞が自発的に油水界面を越え、小胞の中身が水溶液である場合には、それを内包したリボソームを形成する。この手法により、これまで困難であった生化学反応系を内包したリボソームを容易に得られるようになり、したがって、物理学的に解析可能な種々のモデル細胞系構築に繋がる大きな成果であると言える。第二の系においては、新奇な経路でのリボソーム形成が観察されており、ソフトマター物理学、および生物学の面でも貴重な研究成果となっている。

以上に述べたように、本学位論文は、学際的かつ独創性の高いものであり、学位取得に値する優れたものであると言える。また物理学をはじめとする基礎的学問に関する学識には卓越したものと判定した。以上より、博士（理学）の学位論文として十分学問的価値を有すると判断し、合格と認めた。