

氏 名	たけ なか よし こ 武 仲 能 子
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 3112 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 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	Emergence of Toroidal Structure through Disorder-Order Transition in a Single Polymer Chain (無秩序—秩序転移による単一高分子鎖からのトロイド構造形成)
論文調査委員	(主 査) 教 授 吉 川 研 一 教 授 山 本 潤 助教授 瀬 戸 秀 紀

論 文 内 容 の 要 旨

本学位論文は5部9章からなっており、単一高分子が無秩序—秩序転移を通して生成する秩序構造、特にトロイド構造形成についての研究を主題としている。第1部では研究の動機ならびに本分野における過去の研究についての紹介を行っている。第2部では、主に単一高分子の高分子物性と無秩序—秩序構造転移を通して生成されるトロイド構造との相関についての研究の結果を報告している。第3部では、単一 DNA 鎖の機能活性と相関を持った、無秩序—秩序構造転移を通して生成される時間的な秩序構造についての研究の報告を行っている。第4部では、単一 DNA 鎖の機能活性と、マクロに見られる生物の空間パターン（体節形成）との相関についての研究の報告を行っている。最後に第5部では全体の総括を行い、今後の展望を述べている。以下、各章の要旨を述べる。

第1部は第1章、第2章よりなり、第1章では研究の動機について述べている。自然界には多くの階層性が見られ、生物を構成する基本要素の一つである DNA 分子についてもサイズに関する階層性が見られる。DNA 鎖に見られる階層性、つまり一次元塩基配列、鎖の太さ・硬さといった高分子物性、高次構造、転写機能制御などは、従来それぞれ個別に研究されてきたが、本来生きている生物を考える場合には、これらの異なる階層性間の構造の転移や相関を調べる必要がある。第2章は過去の研究、基礎的な知見についてであり、DNA 分子鎖の高分子物性と不連続な構造転移、単一分子鎖が生成する様々な高次構造、遺伝子活性制御モデルに関する学問の到達点を概説している。

第2部は第3章、第4章よりなる。第3章では、高分子鎖の太さ・硬さといった物性量が、生成されるトロイド構造とどのような相関を持っているのか、ということをはっきりとさせるモデルを提唱し、実験によってモデルの有効性を示している。第4章では、高分子を、電荷を持たない中性高分子と電荷を持つ荷電高分子とに分類し、生成されるトロイド構造がそれぞれの高分子でどのように異なるのかに関して、トポロジーの観点から議論している。また、荷電高分子については、その分子鎖長とトポロジーとの関係についてモデルを構築し、その結果を実験で確かめている。第3・4章の内容は *Journal of Chemical Physics* 誌、*Topology in ordered phases* 誌で公表されている。

第3部は第5章からなる。ここでは、代表的な半屈曲性高分子である DNA 単分子が見せる不連続な構造転移と機能活性との相関に着目し、これまでの遺伝子活性制御モデルでは説明困難であった問題点を解決するような数理モデルを提唱している。本章の内容は、現在投稿準備中である。

第4部は第6章から第9章よりなる。この部では、マウスに見られる体節形成過程に着目し、単分子 DNA の遺伝子機能活性と mm スケールのマクロな空間パターンとの相関について、実験に誘発された数理モデルを構築し議論している。第6章では、体節形成に関する過去の研究、基礎的な知見について概説している。第7章では、ばらばらにした未分化中胚葉細胞に見られる不安定な遺伝子発現振動を記述するような数理モデルを構築している。この中で、体節形成過程における秩序だった時間的な遺伝子発現振動、及びマクロな空間パターンの形成には、細胞間の相互作用が本質的な役割を果たすという結果を報告している。本章の内容は *Proceedings of National Academy of Science USA* 誌で公表されている。第8章で

は、マウスの体節形成において中心的な役割を果たすと考えられていた Hes1 タンパクの上流に発見された、安定した発現振動子系を考慮に入れたモデルの構築を行っている。このモデルは、上流にある振動子系によって、Hes1 タンパクが安定した遺伝子発現振動を示すという実験データを再現しうるものになっている。本章の内容は現在投稿中である。第9章では、反応拡散形を用いて時空間的に体節形成過程を記述するような数理モデルを提唱している。この中で、実際の実験データから拡散長を算出し、細胞間の相互作用距離について議論している。本章の内容は現在投稿準備中である。

最後に第5部では、全体の総括とこれからの展望について述べている。この研究を行うに際して起こってきた問題点、及び今後掘り下げていくべき研究課題に関して述べている。

論文審査の結果の要旨

本論文では、100キロ塩基対を超えるような長鎖 DNA 単分子に見られる構造転移及び階層間の相関関係についての、実験的・理論的な研究を扱っている。DNA に見られる階層性とは、例えば一次元塩基配列、ヌクレオソーム構造、クロマチン構造、転写活性制御、遺伝子ネットワークなどである。これまで DNA 分子に関しては、生物学において実験的に数多くの研究が行われてきたが、そのほとんどは上記それぞれの階層において詳細に個々の構成要素を調べたものであり、これらの階層間の構造転移や相関関係についての実験、理論的解析に関する研究は、未だ遅れていると言わざるを得ない。しかしながら、現実には生物が生きている仕組みを考えると、むしろ一つの階層内で理解できる現象はほとんどなく、いくつかの階層間にまたがる構造転移や、その転移によって自発的に形成された秩序構造が、生命活動に大きな影響を及ぼしている事が容易に想像できる。また、構造変化と機能活性との相関関係が生命活動において本質的な役割を果たしている事は、実験的見地からこれまでも多く示唆されてきた。このように現実の系に即して、単一 DNA 鎖に見られる自発的な秩序構造形成、及び構造と機能との相関関係を考えた本論文は学問的な意義が大きいと考えられる。以下にその具体的な意義を述べる。

本論文の第二部では、半屈曲性の単一高分子が自発的に形成するトロイド構造について述べている。高分子を記述する特徴的なパラメータとして、分子鎖の太さ・硬さ・長さが挙げられる。このうち、過去に分子鎖の硬さ・長さで形成されるトロイド構造との関係については計算機シミュレーションによって理論的に研究されてきたが、本論文では分子鎖の太さとトロイド構造との相関関係についての研究が報告されている。その中で、実際に DNA の実効的な分子鎖の太さを太くする凝縮剤を加えた時に、形成されるトロイド構造を電子顕微鏡で一分子観察し、構築したモデルの有効性を実際の実験系と対応する形で示した。このような研究は今後、生物の自発的な構造形成を生み出していると考えられる、DNA 分子鎖の異なる階層間の構造転移を考える上で大きな意義がある。

第三部においては、DNA の転写活性制御に高分子としての高次構造転移を取り入れた数理モデルを提唱している。このモデルでは、過去のモデルに見られる2つの問題点、分子数揺らぎに対する制御の不安定さと多数遺伝子の一斉活性化現象、を DNA 分子の構造転移に着目する事で解決している。実際に遺伝子の構造と機能とに相関がある事は実験面でも現象論的に示唆されており、生物学の面でも重要な研究課題である。

第四部では、実際にマウスの体節形成において見られる、遺伝子活性振動と mm スケールのマクロ空間パターンとの関係について、実験グループと協同で研究を行っている。生物の発生の中で重要な過程である体節形成について、新しい機構を提唱したものとして、生命科学的にも意義のある研究となっている。

以上より総合的に判断し、本学位申請論文は独創的な優れたものとなっており、学位取得に値する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は優れたものと判定した。以上のことより、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。