

学 位 審 査 報 告 書

(ふ り が な) 氏 名	ひぐち ゆうじ 樋口 祐次
学位 (専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 号
学位授与の日付	平成 年 月 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) Conformational transition of single semiflexible polymer chain as a coarse-grained model of DNA (DNA 高次構造転移：粗視化モデルからのアプローチ)	
論 文 調 査 委 員	(主査) 吉川 研一 教授 太田 隆夫 教授 小貫 明 教授

理 学 研 究 科

京都大学	博士（理 学）	氏名	樋口 祐次
論文題目	Conformational transition of single semiflexible polymer chain as a coarse-grained model of DNA (DNA 高次構造転移：粗視化モデルからのアプローチ)		
(論文内容の要旨)			
生命の情報媒体である DNA は生物学的観点からだけではなく、物理学的にみても高次構造転移が時空間秩序の自己形成にどのように関与しているのかといった問題とも関連して興味もたれ研究されてきている。本論文では、DNA を粗視化したモデルであるセミフレキシブル鎖の特質を追求することにより、DNA 高次構造転移の課題に迫った。堅さを物性として取り入れていないフレキシブル鎖は溶媒条件を変化させた時に、鎖の広がりを変数として連続的な高次構造転移を示す。これに対し、DNA などの堅さのあるセミフレキシブル鎖は不連続な高次構造転移を示す。このように、高分子鎖の高次構造転移において堅さは一つの重要なパラメータとなる。本論文では、単純な粗視化が通用しないような問題に取り組んできた。1 章では DNA 高次構造転移や DNA の基本的な情報を紹介した。2 章では高分子鎖の高次構造転移を、その堅さに注目して概説した。 4 章では高次構造転移における鎖長の効果に取り組んだ。セミフレキシブル鎖の高次構造転移では、鎖長が変化すれば転移点も変化することから、鎖長は一つの重要なパラメータとなることが知られている。しかし、DNA のような長鎖長における高次構造転移に関しては不明な点が多い。この問題に対し、モンテカルロ法を用いて迫った。鎖長が持続長（堅さの指標となる長さ）の 20 から 50 倍程度においては従来通りの不連続な転移が見られた。これに対し、持続長の 100 倍と鎖長が長くなると新しい凝縮構造が現れ、高次構造転移が二度起こることが明らかとなった。鎖長が長くなると新しい構造が現れ、高次構造転移の様相が変わることを明らかとした。 5 章では溶媒条件が変化した時の緩和過程の時間依存に着目した実験を行った。コイルを初期条件とする凝縮過程では時間に依存してコイルの割合が変化したのに対し、初期条件を凝縮状態とした脱凝縮過程では凝縮状態の割合は時間に依存しない結果を得た。核生成の必要な凝縮過程と不必要な脱凝縮過程では緩和過程が明確に違うことを明らかとした。 6 章では真核生物における DNA 構造様式の基礎的な構造であるヌクレオソーム構造におけるねじれの効果を調べた。高分子鎖の両端が固定、または環状の時には幾何学的な問題が生じる。ここでは特に両端固定の条件におけるねじれの効果をシミュレーションで研究を行った。セミフレキシブル鎖と球状コアを DNA が正に帯電したたんぱく質に巻きついた構造であるヌクレオソームの粗視化モデルとした。高分子鎖の片端をねじることにより、巻きつきの安定性はねじれ度合いと密接な関係があることを明らかとなった。ねじれは鎖の構造とカップリングしているため、ねじれのストレスが鎖の構造を変化させることが解った。鎖の曲げ弾性エネルギー・鎖とコアの間の引力エネルギー・ねじれのエネルギーを考慮した現象論ともよい一致を得た。 本論では粗視化モデルを用いたことにより、得られた結果は DNA だけではなくセミフレキシブル鎖一般にもあてはまる、新奇な結論が得られた。			

(論文審査の結果の要旨)

本論文の主要な研究対象である DNA の高次構造転移は、物理学的にはセミフレキシブル鎖の凝縮転移に相当する。高分子物理として重要なだけでなく、その物性が関与するという点で生物学的にも重要な研究である。本論文では特に、凝縮相転移における持続長に対する全長の効果、凝縮転移における緩和時間とヒステリシス、ねじれやループ等の幾何学的効果、に着目して研究を展開している。以上のテーマは DNA の凝縮転移あるいは高分子物理学において未解明の問題であり、一定の結果を示した意義は大きい。

DNA を初めとするメソスケールの物質では、現実の系における要素数を考えると有限サイズ効果が現れても良い事がある。4 章では有限サイズ効果の一つである高分子鎖における鎖長の効果を扱っている。鎖長が持続長(堅さを表す指標)の 20-50 倍程度ではセミフレキシブル鎖は不連続な高次構造転移を示す。これは無秩序・秩序転移であり、気固転移に対応している。これに対し、持続長の 100 倍と鎖長が長くなると新たな構造が現れる。この構造は気体に対応する構造よりも密度が十分に小さく、固体に対応する構造よりも秩序を保っていないことから液体に対応する。この長さは遺伝子群程度のサイズに相当し、生体の中でも重要な可能性のある質的な変化である。有限サイズ問題の一つに取り組み、鎖長が長くなると高次構造転移の様相が変わることを明らかにしたことは意義深い。

4 章で平衡構造を決定したのち 5 章では緩和過程の研究を行っている。緩和過程の時間依存に着目した実験を行っている。コイルから凝縮構造への過程と、凝縮構造からコイル状態への過程では緩和にかかる時間が異なることを見出した。平均場理論からは、速度過程を正確に記述することは不可能であり、構造変化の経路を陽に取り入れた理論の構築が必要であることが明らかとなった。転移の速度過程を明確に示した本実験の結果は、学問的な意義も大きい。

6 章では真核生物の DNA 構造様式の基礎であるヌクレオソーム構造の研究を行っている。物理学を援用した真核生物の DNA 構造の研究は遅れているため、本研究は新規性があると言える。ここでは、低次の構造を由来とするねじれの効果が、鎖のたんぱく質への巻き付きの安定性に与える影響を明らかにしている。高分子鎖の幾何学的な問題だけではなく、階層性の問題に取り組んでいる。本章では力学応答もシミュレーションにて計測し、対応する実験的研究の必要性を示した事に価値が有る。ここで得た結果は DNA のさらなる高次構造の研究へ発展も期待されるものであり、物理学だけではなく生物学的にも重要な研究と言える。

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。また論文内容(2010 年 12 月 10 日提出)とそれに関連した試問(2010 年 12 月 28 日実施)の結果、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。