

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 高 須 昭 嗣

RNA は生物にとって必要不可欠な分子であるが、その立体構造を解析・決定する手法の開発は蛋白質や DNA と比較してかなり遅れており、未だ確立されているとはいえない。その主な原因は、タンパク質や DNA が X 線結晶構造解析や NMR 分光法などの分析化学的な手法で構造決定が容易なのに対し、RNA ではその高い分子運動性と化学構造の均一性が障害となって、解像度の高い構造解析が困難なことによる。NMR については分析方法の進歩によって改善されつつあるものの、NMR 単独での構造決定は限界に達しつつある。したがって RNA の立体構造解析には、上記のような分析化学的手法に加えて、コンピューターによるシミュレーションが不可欠であった。

本研究は、「RNA の立体構造解析システムの開発」と題し、この分野の研究を推進する目的でコンピューターを利用した立体構造解析システムの開発を目指したものであり、6 章からなる。

第 1 章では、まず、RNA の立体構造決定の重要性と、現状についてまとめた。タンパク質や DNA と比較すれば未だにその数は少ないものの、RNA の立体構造に関する個別の情報が近年急速に増加したことに注目し、これをうまく利用する方法を開発すれば、それは一般的な RNA の立体構造解析に大きく貢献できる可能性がある。NMR における立体構造決定手法や、コンピューターによる解析手法について述べ、立体構造群を分類するシステムが RNA 立体構造解析で有用かつ重要になる可能性を指摘した。これと関連して、既報の蛋白質の立体構造分類システムや RNA の立体構造分類システムの利点や欠点について述べ、本研究の位置づけを行った。

第 2 章では、RNA の構造を特徴付けるパラメータを客観的かつ定量的に定義した、新規なデータベース化プログラムを開発した。これを RNA に関する最大の情報量を持つリボソーム RNA や tRNA に適用し、その塩基相対位置のデータベースを作成した。さらにこれを解析することで、RNA のステム構造のゆらぎの大きさを明確に可視化した。その結果、1) コア領域より蛋白質結合領域において非ワトソンリック塩基対の割合が多いこと、2) コア領域では、RNA の 2 重らせんに 3 番目の鎖が相互作用して特定の立体構造を形成したり、安定化したりしていること、3) 蛋白質は、この 3 番目の鎖と置き換わるようにして RNA と相互作用している可能性が高いこと、など、これまでに見出されていなかった RNA の特徴を見出すことができ、本プログラムの有用性を明らかにした。

これらの情報は、RNA の立体構造決定や、決定した立体構造モデルの評価に役立つものと思われ、さらにこのデータベースは、力場パラメータなど RNA の立体構造解析に様々な有用な情報を与えるものと考えられる。

第3章では、RNA の立体構造を、その形成に重要である塩基対とスタッキングの情報をもとにして分類するシステムを開発した。このシステムで用いた塩基対などの情報の判定基準を、既知の RNA の立体構造を用いて検証した。また、コンピューターによって生成された 300 個程度からなる立体構造群についてこのシステムを適用したところ、水素結合を判定に用いた場合には、89 グループに、また、スタッキングを用いた場合には、37 グループに分類された。分類されたそれぞれの立体構造群は、確かに類似の構造のみを含んでおり、その分類結果を見ることで、もとの立体構造群にどのような立体構造パターンが含まれているかを明確にすることができた。すなわち水素結合とスタッキングを指標とする極めて直接的な本分類システムにより、RNA の立体構造を極めて効果的に分類できることを明らかにした。

第4章では、第3章で開発した分類システムを改良し、NMR 情報に基づいた立体構造計算の結果に適用した。本章において、分類されたグループ間における構造の違いの許容度を表すパラメーターを導入し、様々な立体構造群でも分類ができるシステムに改良した。また、この改良されたシステムでは、共通の構造要素を多く含む構造に高い点がつく仕組みになっている。このシステムを適用した2組の立体構造群のうち一方は、最も高得点のグループと、立体構造計算において算出されるエネルギーの低い構造からなる一群がほぼ一致した。また、もう一方の適用例ではエネルギーの低い構造とは若干違う構造群が得られたが、立体構造の収束度の点では従来法をやや上回る構造群が得られた。これらによって、本システムによって、従来法と同等の立体構造群を選び出せる可能性を示した。

第5章では、局所構造データベースと立体構造分類システムを相互利用するのが有効であることを議論した。また、構造全体を比較する従来の手法では、分子のいくつかの部分で局所的に構造計算が収束していても、分子全体の立体構造がばらつく場合にはその収束度を認識できない。しかし、本研究のシステムでは、局所的な立体構造の情報のみに基づいて分類しているため、全体構造に依存せず、それらの立体構造を同一のグループに分類することが可能であることを指摘した。

第6章では、本論文の結論をまとめた。

以上のように、本研究は RNA 立体構造解析手法に新しい側面を付け加えたものであり、今後の RNA 立体構造解析手法の推進に資するところが大きい。よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。