

# 論文要約

「計算化学的手法を用いた RNA アプタマーの分子認識機構に関する研究」

日本大学大学院工学研究科 博士後期課程 生命応用化学専攻  
吉田 尚恵

RNA アプタマーは、標的とするタンパク質に対して高い親和性と特異性により結合することができる一本鎖の核酸分子であり、新機能性分子として医薬品や診断薬など様々な分野での応用が期待されている。RNA アプタマーと標的タンパク質との結合は、静電的な引力だけではなく、分散力などの非静電的な引力も含む複雑な分子間相互作用によって、タンパク質と強く結合していると考えられている。さらに、RNA アプタマーは、柔らかな分子であり、自身の持つしなやかな造形力を利用して、標的タンパク質の表面形状に合わせた構造を作り出し、標的タンパク質と強く結合していると考えられる。しかしながら、RNA アプタマーとタンパク質間に働く複雑な分子間相互作用や、RNA アプタマーの動的な構造変化を、実験的な観測のみから明らかとすることは困難であり、現在まで、RNA アプタマーがどのように標的タンパク質を認識し結合するのか、その分子論的なメカニズムは明らかとなっていない。以上の背景から本論文では、RNA アプタマーの構造の動的な挙動を解析できる分子動力学(MD)計算と、RNA アプタマーと標的タンパク質との分子間相互作用を詳細かつ高精度に解析できる量子化学計算の両面から、RNA アプタマーの標的タンパク質に対する分子認識機構の解明を行った。

第1章は、本論文の序論であり、研究背景、計算化学手法の概要、目的、および構成について述べている。第2章は、RNA アプタマーの構造の動的な挙動を、MD計算を用いて解析したことについて述べている。まず、修飾基が導入されたヌクレオチドに対してMD計算を汎用的に実行できる手法を確立した。天然型のRNAおよび様々な修飾基が導入されたRNAの場合で比較し、塩基配列の違いや化学修飾がRNAアプタマーの構造の動的な挙動に与える影響を明らかとした。第3章は、RNAアプタマーと標的タンパク質との間に働く分子間相互作用を量子化学計算により解析したことについて述べている。フラグメント分子軌道計算を用いることで、分子間相互作用を塩基ごとに、静電力と分散力に分割して解析できる手法を確立した。この解析手法を用いて、「静電力を通じて結合に重要な塩基」と「分散力を通じて結合に重要な塩基」に分けて、標的タンパク質との結合に重要な役割を持つ塩基を明らかとした。第4章は、MD計算を用いて解析した「RNAアプタマーの構造的な側面」と量子化学計算を用いて解析した「RNAアプタマーの相互作用エネルギーの側面」の両面から、標的タンパク質への結合を支配している物理化学的な要因について考察し、より親和性を高める新規アプタマーの設計指針を示したことについて述べている。この設計指針に基づき新たな修飾基を導入したRNAアプタマーを化学合成したところ、既存のアプタマーよりも標的タンパク質への親和性を向上させることができた。親和性の向上したRNAアプタマーに対しては、生物物理化学的な実験結果と計算化学による結果とを照らし合わせ、その親和性が向上したメカニズムについて総合的に考察した。第5章は、本研究で得られた結果を総括して述べている。