

平成27年11月30日

機能材料工学 専攻	学籍番号	033732	指導 教員	後藤 仁志 関野 秀男
申請者 氏名	松原 正陽			

論文要旨 (博士)

論文題目	計算化学的手法による NMR- $^2J_{CH}$ を用いたアルドヘキソピラノースの立体配座解析
------	---

(要旨 1,200 字程度)

糖鎖は、核酸、タンパク質に次ぐ第三の生命鎖と呼ばれ、生物にとって必要不可欠な役割を果たしていることが明らかになりつつある。特に、細胞表面上に存在する糖鎖は、それらを特異的に認識する糖鎖結合タンパク質等を介した様々な機能を発現しており、その糖鎖構造および立体配座の解析は様々な疾患の治療法や診断法の開発に深い関わりがある。一方、糖鎖は他の生体高分子に比べ構造の多様性が圧倒的に高く、機能の多様性の由来となっている。しかし、そのことは実験解析を極めて困難にしている要因でもあり、糖鎖機能を解明する上での大きな障害となっている。特に、糖鎖を構成するアルドヘキソピラノース環上の水酸基が形成する水素結合ネットワークの解析が、その機能解明に最も重要であると思われるが、今のところ、その実験による観測は NMR 法の  $^2J_{CH}$  結合定数の解析だけに頼らざるを得ない。このため、計算化学による支援が強く望まれているが、実験と同様に、その多様性への対応は容易ではない。

そこで本研究では、実験的にも、計算化学的にも解析が困難な糖および糖鎖の立体構造の多様性に関する基礎的な知見を得るため、特に、水酸基の回転異性と  $^2J_{CH}$  値の関係から糖の立体配座解析を可能にする方法論の開発を主な目的として次のことを行った：(1) 多種類のアルドヘキソピラノースに関する計算化学研究の中で、初めて水酸基回転異性を含めた徹底的な配座探索を行い、得られた全ての配座異性体について一意に識別できる糖配座命名法を開発した。(2) 全ての配座異性体に対して様々な高精度量子化学計算を適用して  $^2J_{CH}$  値の理論予測を行い、配座異性体の平衡混合物を仮定した  $^2J_{CH}$  理論値の平衡平均値を求め、実測の  $^2J_{CH}$  値を最も再現する計算手法を検討した。さらに、(3) 水酸基の回転異性に伴う  $^2J_{CH}$  理論値の変化から、水酸基の回転角から  $^2J_{CH}$  値を速やかに算出できる新しい経験式を導き、量子化学計算の精度と同等のより計算コストの少ない高速  $^2J_{CH}$  値予測法を開発した。そして、(4) 分子動力学法による水溶液中の糖配座の動的変位に対してこの予測法を適用し、分子シミュレーションによる高速  $^2J_{CH}$  解析法を提案した。

これらの研究過程で得られた高度な理論計算に基づく糖の配座異性体および立体配座に関する計算データは、糖鎖機能を解明する上で極めて貴重な情報である。そこで、(5) これら理論計算に基づく糖配座データベースの開発を進めるとともに、世界中に散在する既存の糖鎖関連データベースを連携利用するための国際的な取り組みである国際糖鎖構造リポジトリの開発プロジェクトに参画し、Semantic Web 技術、特に Resource Description Framework (RDF) 技術の研究開発を行った。

今後は、糖鎖構造を一意に表記するための線形表記法 WURCS (Web 3.0 Unique Representation of Carbohydrate Structures) に対して私が開発した糖配座命名法を提案するとともに、国際糖配座データベースの開発と、それを他のデータベースと連携して利活用するためのプラットフォームの開発に注力し、糖鎖構造解析支援システムの構築を目指す。