

# 水中での RNA の光損傷経路の解明

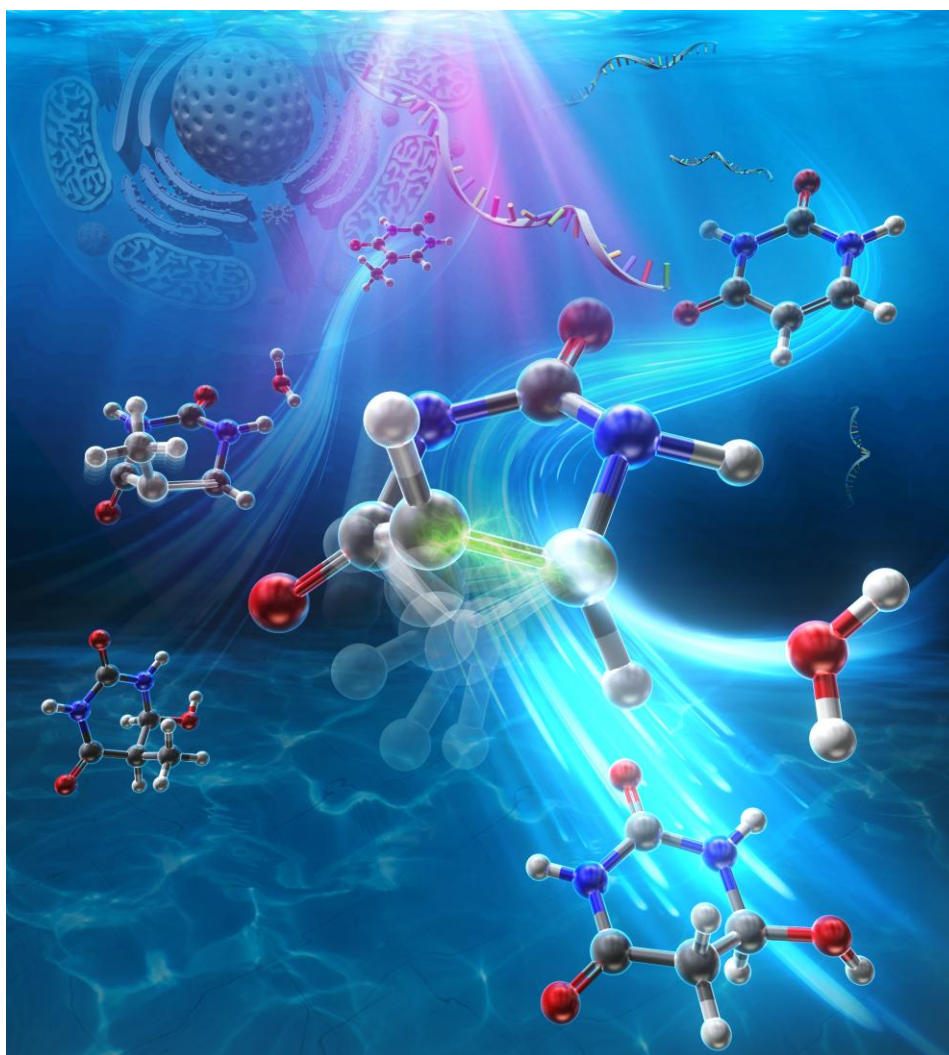
## —C=C 結合のねじれと電子分極がもたらす損傷—

### 概要

私たちの遺伝情報は二重らせん構造を持つ DNA に記録されていますが、その情報を読み解きタンパク質を合成する役割を果たすのが 1 本鎖の RNA です。DNA は紫外線を吸収するとその一部が化学変化を受ける（損傷する）ことが知られていますが、RNA は DNA よりも容易に紫外線で損傷を受けます。具体的には、RNA を構成するウラシルやシトシンの C=C 二重結合に対して、細胞内の水分子が OH および H 原子として化学結合する（水和）反応が起こります。水和反応の存在は 1960 年代から知られていましたが、そのメカニズムはいまだ解明されていませんでした。

京都大学大学院理学研究科鈴木俊法教授らとイタリアポローニア大学の共同研究グループは、DNA や RNA を構成するヌクレオシドやヌクレオチド<sup>[1]</sup>が紫外線を吸収した後に水分子と反応する過程を超高速度赤外分光法<sup>[2]</sup>によって詳細に調べました。その結果、RNA を構成するウラシルやシトシンが紫外光を吸収すると、1000 億分の 1 秒<sup>[3]</sup>程度の非常に短い時間内に C=C 二重結合を 180 度ねじった反応中間体が生成し、この中間体が水分子と反応して水和反応が起こることを明らかにしました。この水和反応は分子構造のわずかな違いによって大きな影響を受け、チミンよりもウラシル、5-メチルシトシンよりもシトシンの方が圧倒的に反応しやすいことが分かりました。この反応性の違いを計算機シミュレーション<sup>[4]</sup>との比較で検討した結果、攻撃を受ける C=C 結合の特定の部分（C5 炭素）にメチル基が結合すると、核酸塩基を取り巻く水分子との立体的な反発によって核酸塩基が変形しにくくなって中間体の生成量が減少する上に、メチル基が結合することで C=C 結合の電気的な偏りが変化して化学反応性が低下することが新たに分かりました。紫外線による核酸の損傷は、紫外線による皮膚癌などの問題と関連する他、地表に達する紫外線強度が現在よりも高かった原始地球における生命誕生の謎にも関連します。研究グループは、より複雑な DNA の光損傷反応について研究を進めており、今後の研究の進展が期待されます。

本研究成果は、2026 年 5 月 4 日に米国化学会誌 *Journal of the American Chemical Society* の電子版に掲載されました。



本研究の概要図：紫外光照射による水中の核酸塩基の構造変化と水和反応。Suzuki group all rights reserved.

## 1. 背景

私たちの体の設計図である DNA は、アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T) という 4 種類の塩基が並ぶことで遺伝情報を記録しており、Watson、Crick、Wilkins らが明らかにした「二重らせん構造」を持っています。一方、RNA は単一の鎖構造をもつ分子で、DNA の情報を読み取り、タンパク質を作る働きを担っています。RNA ではチミンの代わりにウラシル (U) が使われます。

DNA や RNA は紫外線を受けると化学反応によって分子構造の変化 (損傷) を生じます。DNA では隣り合うチミン同士が結合する「チミンダイマー」と呼ばれる損傷がよく知られていますが、RNA では塩基に水分子が結合する「水和反応」と呼ばれる損傷が起こることが 1960 年代から知られています。しかし、水和反応の詳細な仕組みは長年よく分かっていませんでした。京都大学の研究グループは 2025 年に、シトシンやチミン、ウラシルといった塩基が、紫外線を吸収した直後に一時的に「ねじれた構造」を取ることを発見していましたが、今回の研究では、この中間体が水和反応と関係しているのか、また分子構造と損傷の因果関係を詳しく調べました。

## 2. 研究手法・成果

紫外線による損傷を受けるのは主に、C、T、U などの六角形のピリミジン環が中心となっているピリミジン核酸塩基です。研究チームは、水溶液に光を照射した後の分子の電子状態や分子構造の変化を赤外分光法で追跡し、ヌクレオシドに紫外線を照射してからわずか\*\*1000 億分の 1 秒 (約 10 ピコ秒)\*\* という極めて短い時間の間に、塩基中の二重結合 (C=C 結合) がねじれた「中間体」が形成されることを発見しました。さらに、長時間紫外線を照射した後の分子を解析したところ、C=C がねじれた中間体の収率や寿命と水和反応 (損傷) の間に強い関係があることを確認しました。つまり、紫外線を吸収すると分子がねじれた構造を取り、その中間体が (その非常に短い寿命の中で) 水分子と反応することを明らかにしました。さらに興味深いことに、チミンや 5-メチルシトシンのようにピリミジン環の「5 位」にメチル基が付いた分子では、ねじれた中間体の生成量が減少すると共に、中間体の水和反応性も大きく低下することが分かりました。

では、なぜ分子にメチル基が 1 個結合したことで、反応に大きな影響がでるのでしょうか。この原因を調べるために、研究チームは大規模な量子化学計算<sup>[4]</sup>によるシミュレーションを行った結果、二つの効果を見出しました。一つは、かさ高いメチル基が周りの水分子と立体的に混み合うことで、分子が構造変化しにくくなり運動量を失って、ねじれた中間体を作りにくくなる効果です。もう一つは、メチル基が結合して C5=C6 の二重結合の電荷の偏り具合 (電子の密度分布) を変化させ、結果的に水分子と反応しにくくさせる効果です。このようにピリミジン核酸塩基の水和反応による損傷経路が解明され、また 1 個のメチル基が核酸塩基の化学反応を大きく左右する機構が初めて詳細に解明されました。

## 3. 波及効果、今後の予定

RNA の水和反応による損傷の存在は古くから知られていましたが、今回の研究で、そのメカニズムが明らかになりました。これは、紫外線による核酸の損傷機構の理解を大きく前進させる成果です。また、溶液中の分子の化学反応が、いかに溶質と溶媒の相互作用によって影響されるか、またわずか 1 つのメチル基の導入がいかに反応を左右するかをミクロな視点で明らかにしたことは、基礎化学の重要な成果と言えます。

#### 4. 研究プロジェクトについて

この研究は京都大学大学院理学研究科鈴木俊法教授を代表者とする科学研究費補助金特別推進研究(21H04970)「化学反応における超高速非断熱ダイナミクスの研究(2021-2025)」によって行われました。共同研究者は、小原祐樹(京都大学大学院理学研究科特定研究員)、GHOSH Srijon(日本学術振興会外国人研究員)、CONTI Irene(ポーロニア大学教授)、Garavelli Marco(同教授)、NENOV Arthur(同准教授)、JAISWAL Vishal Kumar(同博士研究員)、TADDEI Mario(同博士研究員)です。

##### <用語解説>

[1] ヌクレオシド、ヌクレオチド

核酸塩基に糖が結合した分子をヌクレオシド、さらにリン酸が結合した分子をヌクレオチドと呼びます。DNAやRNAはこれらが連なってできています。

[2] 超高速赤外分光法

分子がどの波長の赤外線吸収するかを調べることで、分子の振動に関する情報を得る方法です。本研究では、極めて短い時間間隔で赤外光を照射することで、紫外線を吸収した後の分子構造の変化を観測しました。

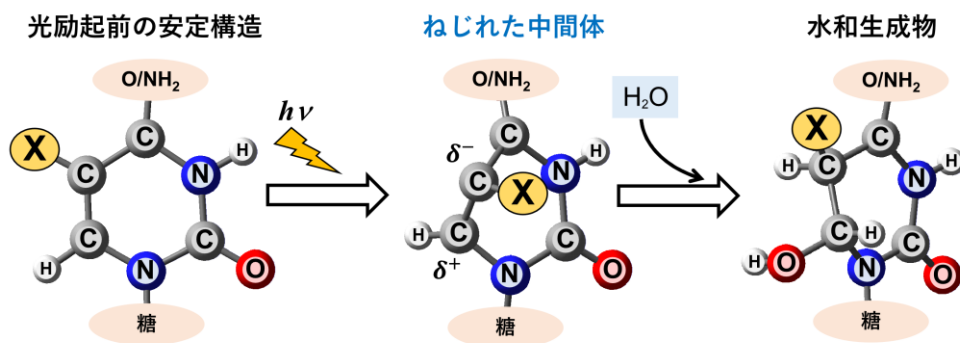
[3] 1000億分の1秒(約10ピコ秒)

光化学反応の初期段階は非常に短い時間で進行します。1000億分の1秒は人間の感覚では捉えられないほど短い時間であり、このような超高速現象を観測するためにはパルスレーザーを用いた分光法が必要になります。

[4] 計算機シミュレーション(量子化学計算)

分子の電子や原子核のふるまいを量子力学に基づいて計算する方法です。実験では直接観測することが難しい電子の動きや分子構造の変化を理論的に調べることができます。

##### <参考図表>



##### C5メチル化の効果

置換基	ねじれ中間体	電荷の偏り	水和反応
X = H: 非メチル化	生じやすく、長寿命	大きい	起こりやすい
X = CH <sub>3</sub> : C5メチル化	生じにくい	小さい	起こりにくい

図 1: C5メチル化がピリミジン核酸塩基の光水和反応に与える影響

本研究では、光励起後に一時的に生じる「ねじれた中間体」が水和生成物の前駆体として働くことを示した。さらに、C5位のメチル化によってこの中間体が生じにくくなり、結果として水和反応が起こりにくくなることが明らかになった。

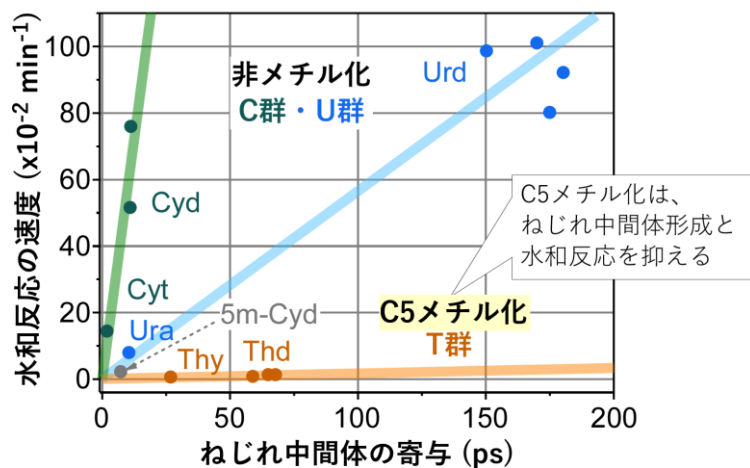


図 2: ねじれ中間体の寄与と水和反応速度の相関

非メチル化体（C 群・U 群）では、ねじれ中間体の寄与が大きいほど水和反応速度が大きくなる傾向が見られた。一方、C5 メチル化体である T 群は、ねじれ中間体の寄与と水和反応速度のいずれも小さく、C5 メチル化がねじれ中間体形成と水和反応を抑制することを示している。さらに、5m-Cyd は C 群の C5 メチル化体として、T 群と同様に、ねじれ中間体形成と水和反応が抑えられる傾向を示した。

#### <研究者のコメント>

DNA や RNA の光化学反応は長く研究されてきましたが、損傷へ向かう反応の引き金となる中間体は、これまで見えていませんでした。今回、その中間体を捉え、核酸損傷の出発点であることを示せたのは、この分野の長年の謎を解く大きな一歩です。今後はより複雑な DNA 構造へと研究を広げ、紫外線に関連するがんなどの疾患の理解にもつなげていきたいと考えています。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：A Twist in Electronic Relaxation of Pyrimidine Nucleosides and Nucleotides: Impact of C5 Methylation on Nonadiabatic Transition and Photohydration Damage (ピリミジンヌクレオシド・ヌクレオチドの電子緩和に現れるねじれた中間体：C5 メチル化が非断熱遷移と水和損傷に及ぼす影響)

著者：Srijon Ghosh, Yuki Obara, Vishal Kumar Jaiswal, Mario Taddei, Artur Nenov, Irene Conti, Marco Garavelli and Toshinori Suzuki

掲載誌：Journal of the American Chemical Society

DOI：<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.6c00684>