

論文審査の結果の要旨

氏名 石田啓

現在の地球では遺伝情報の伝搬は DNA、RNA、タンパク質の 3 種類の生体分子が協奏的に働き、これを実現している。一方で、原始地球では RNA のみで遺伝情報の伝搬および自己複製の触媒を担っていた可能性があり、これは RNA ワールド仮説と呼ばれ、現在最も有力な生命起源仮説の一つとされる。この仮説を支持する知見として RNaseP や group I intron といった触媒活性を持つ RNA が天然に存在することや、実験的に様々な触媒活性を持つ RNA の開発の成功が挙げられる。本研究では、天然に存在するリボスイッチと呼ばれる RNA ワールドの化石とされる RNA 配列を一部ランダムすることにより、これまで実現されなかった tRNA に対する認識能を持ったアミノアシル化リボザイムの開発を行った。完全ランダムな RNA 配列ではなく、現存する RNA 配列に着目し、これにさらなる触媒活性を付与させるアプローチは様々なリボスイッチに応用できることが期待され、本博士学位論文は学術的に価値の高い研究成果である。

本論文は 4 章からなる。第 1 章は序論であり、RNA ワールド仮説の説明、リ

ボスITCHの役割、また触媒 RNA の開発手法について概説している。またこれまで発見されてきた多くのアミノアシル化リボザイムについても述べられている。

第2章では T-box リボスITCHと呼ばれる tRNA を認識する特殊な RNA 配列に着目し、これを一部ランダム化することで tRNA 認識能だけでなくアミノアシル化活性も併せ持ったアミノアシル化リボザイムについて報告している。SELEX 法により、5つの自己アシル化リボザイムの獲得に成功したが、その中でも Tx2.1 と呼ばれるアミノアシル化リボザイムは tRNA のアンチコドンおよび二次構造を認識し、特異的にアミノ酸をアミノアシル化することがわかった。これは現在、タンパク質であるアミノアシル tRNA 合成酵素(ARS)が担っているアミノアシル化反応と同じ特異性を保持しており(tRNA とアミノ酸の両方に対する特異性)、ARS が存在する前に Tx2.1 のようなリボザイムが RNA ワールドに存在していた可能性が示唆された。また、このリボザイムを使用し、無細胞翻訳系と組み合わせることで、翻訳系中でアミノアシル化リボザイムが働くことを初めて実証し、ペプチドの試験管内翻訳合成に成功した。

第3章では、第2章の結果を踏まえ、アミノ酸基質を変更してさらなる T-box リボスITCHをモチーフにしたアミノアシル化リボザイムの獲得について報告している。第2章で獲得した Tx2.1 はビオチン化フェニルアラニンの特異

的に認識し、ペプチド配列の N 末端にしか導入できなかつたことを踏まえ、ビオチン基を側鎖あるいは含まないアミノ酸基質に対して SELEX 法を用いてアミノアシル化リボザイムの探索を行った。側鎖にビオチン基を持つアミノ酸基質については自己アミノアシル化リボザイムの獲得に成功し、もう一方のアミノ酸基質を用いた SELEX 法による探索では、ビオチン化を触媒するリボザイムの獲得に成功した。ビオチン化リボザイムは、残念ながら望んだアミノアシル化活性は有していなかったが、T-box リボスイッチのモチーフが活性に重要であり、T-box モチーフがリボザイムを獲得する上での重要な役割を担っていることが示唆される。

第 4 章は結論であり、研究全体のまとめと将来の展望について述べている。本博士論文では、tRNA を認識するアミノアシル化リボザイムの獲得に成功し、かつ翻訳系中で機能することが実証された。このリボザイムの獲得は RNA ワールドと現代の遺伝暗号を使った翻訳合成とを紐づけることができる非常に重要な成果である。

尚、本論文第 2 章は寺坂尚紘博士・加藤敬行博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

以上のことより、本審査会委員は総意のもと、石田啓氏の学位請求論文は博士(理学)の学位授与に十分資すると認め、合格の判定を下した。

