

## 審査の結果の要旨

論文提出者氏名 瀬尾 海渡

瀬尾海渡氏の博士論文「無細胞系における複製・転写・翻訳の共存条件および熱と界面による分子濃集を用いた RNA 複製の研究」では、タンパク質や核酸などの生体分子を試験管内で組み合わせた無細胞系を使って、複製・転写・翻訳と反応の動作条件の解明と、原始の分子濃集を可能にする仕組みの解明を行ったものである。

第 1 章においては、無細胞系、特に精製された生体分子を使って試験管内で細胞機能を再構成するボトムアップ合成生物学の歴史が説明されている。これまでの研究では複製、転写、翻訳といった個別の機能の再構成がなされてきたが、次の課題として本研究で行っているような複数の反応を組み合わせた際のふるまいの研究が重要になることが述べられている。

第 2 章においては、実際に DNA 複製と転写、翻訳反応の 3 種類の反応を組み合わせた研究結果が述べられている。大きな発見としては、この 3 つの反応は原核細胞の中では全て同時に同じ場所で効率体におきていると考えられているが、試験管内で再構成した場合には、お互いに最適な条件が異なることが明らかになった。具体的にはデオキシリボヌクレオチドおよびリボヌクレオチドはそれぞれ DNA 複製と転写に必要な要素であるが、デオキシリボヌクレオチドは翻訳反応を阻害し、リボヌクレオチドは DNA 複製反応を阻害することが明らかになった。また転写反応の産物であり翻訳反応に必須な RNA（メッセンジャー RNA やトランスファー RNA）が DNA 複製を大きく阻害することが明らかになった。さらに本研究では、ヌクレオチドによる阻害効果はマグネシウムイオンの濃度調整によりその大部分が解消されることが見出されている。以上の結果は、複数の生体反応を組み合わせたときに生じる問題とその解決方法を初めて明らかにした研究として高く評価される。

第 3 章においては、無細胞系の別の応用例として、原始の分子濃集機構の検証に用いた研究について述べられている。まだ細胞を持たない原始生命は、自身の構成要素を集めるためには何らかの分子濃集機構を使っていたと予想されている。その 1 つの候補として、温度勾配による分子濃集が提案されているものの、核酸の複製といった実際の生体分子の濃集ができるか、そして濃集後に反応が進むのかは明らかではなかった。そこで本研究では、ドイツ Dieter Braun 研究室との共同研究により、温度勾配により RNA 分子が濃縮できること、さらに濃縮した RNA とタンパク質による RNA 複製反応が起こることを示した。この結果は、温度勾配が生体分子の濃縮と RNA 複製促進に働くことを示した初めての実験的な証拠である。

第 4 章では、以上の成果がまとめられ、将来展望として、DNA 複製・転写・翻訳をすべて効率的に行う人工細胞への課題と、温度勾配による分子濃集機構に残る課題が述べられている。

以上、本博士論文は無細胞系を用いて、生物にとって根幹となる DNA 複製・転写・翻訳をすべて効率的に動かすための条件を明らかにした点において、ボトムアップ合成生物学に大きな進展をもたらす。さらに分子濃集の成果は、可能な原始濃縮機構について新しい知見をもたらすものである。よって本論文は博士（学術）の学位請求論文として合格と認められる。