

| | |
|--------------|---|
| Title | 原始細胞モデルとしてのリポソームとRNA複製反応のダイナミクスに関する研究 |
| Author(s) | 細田, 一史 |
| Citation | 大阪大学, 2008, 博士論文 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/1497 |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

| | |
|------------|---|
| 氏名 | ほそ だ かず ふみ 細 田 一 史 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (工 学) |
| 学位記番号 | 第 2 2 1 9 9 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 20 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻 |
| 学位論文名 | 原始細胞モデルとしてのリポソームと RNA 複製反応のダイナミクスに関する研究 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 四方 哲也 (副査) 教授 柳田 敏雄 教授 野地 博行 |

論 文 内 容 の 要 旨

原始細胞がどのように誕生し、繁殖したか？これは生命の起源に直結する問いである。生命の起源説の中で最も有力であるのが RNA ワールド仮説である。この仮説における原始細胞は、遺伝情報担体と代謝触媒をともに RNA が担っており、これが脂質二重膜小胞（リポソーム）内に封入されているというものである。一方、その材料に関わらず原始細胞に必要な性質として少数ゲノム性がある。これは現在の細胞が制御を用いて共通に持っている特長であり、進化能を持つために必要であることが知られている。生物の進化過程のいつかの時点において、このような制御をもたない原始細胞は存在したと考えられ、制御無しに少数ゲノム性を持つには、ゲノム複製と細胞分裂の動的つりあいが重要だったと考えられる。ゲノム複製と細胞分裂それぞれのダイナミクスにはそれを構成する生化学物質の特長が大きく影響したと考えられるため、原始細胞膜モデルとしてのリポソーム、および原始細胞ゲノムモデルとしての RNA 複製のダイナミクスに関する知見は、原始細胞の理解に重要である。

先行研究で提唱されているリポソームの分裂モデルでは、生成されたリポソームのサイズ分布を矛盾なく説明できない。また、原始細胞はその少数ゲノム性により、RNA 複製の確率的ゆらぎにその生存が大きく影響されたと考えられるが、RNA 複製の確率論的解析はこれまでに報告されていない。さらに、RNA 複製反応がリポソームという微小空間内で起こりうることは定性的に示されたが、その効率を定量的に解析されたことはない。本研究では、リポソームのサイズ分布解析による動的挙動の推定、RNA 複製反応の速度論的および確率論的解析、さらにはリポソーム内での RNA 複製反応の定量的解析を行うことで、原始細胞に関しての知見を得ることを目的とした。

具体的には、まず人為的制御の少ない方法でリポソームを作成し、このサイズ分布を蛍光セルソータを用いて精度よく測定して解析することで、リポソームの動的挙動の理解を試みた。結果、リポソームには細胞周期のような制御がないにもかかわらず、そのサイズ分布形状が一定であることを示し、これを生み出すダイナミクスのモデルを提唱できた。さらに、大腸菌のサイズも同様の分布形状に従うことを発見し、大腸菌は分裂の制御機構を用いずにサイズ分布を一定に保っている可能性があることを示した。次に、ゲノム RNA 複製モデルとして、その原始的な反応機構から実験モデルとして最適とされる Q β レプリカーゼによる RNA 複製反応を選択し、この反応の経時変化を速度論的および確率論的に解析した。さらに、この RNA 複製反応をリポソーム内で行い、その反応効率を試験管内と比較した。結果、その複製反応がポアソン過程であるとするだけで実験結果を説明できる RNA 複製反応が実在すること

を示した。また、この RNA 複製反応がリポソーム内で、リポソームに悪影響を受けることなく行われることを示した。最後に、これら再構成実験を考慮して、単純な原始細胞の理論モデルを作り、細胞内許容ゲノム分子数と変異率の関係、原始細胞繁殖に対する RNA 分子間親和性および細胞サイズのばらつきの寄与を示した。

論文審査の結果の要旨

本論文は、RNA ワールド説にある脂質膜小胞（リポソーム）と RNA のみからなる原始細胞を想定し、リポソームおよび RNA 複製それぞれの動的挙動を実験的に再構成して解析することで、原始細胞の動的挙動を理解するというものである。本論文では、リポソームのサイズ分布を良好に説明できる分裂モデル、またその分布関数を提唱した。さらにこの分布関数が大腸菌のサイズ分布もよく説明できることから、大腸菌に特殊なサイズ制御がないことの示唆にもつながった。また原始的 RNA 複製の著名なモデル反応である $Q\beta$ レプリカーゼによる RNA 複製反応の反応速度論は、非常に簡単なモデルを用いて表すことができること、その RNA 複製反応が微小空間であるリポソーム内において試験管内と同様の効率で起こることを実験的に示した。これらの結果は、RNA ワールド仮説で想定される原始細胞についての重要な知見となり、また RNA ワールド説を強く後押しすることにつながった。

申請者の研究成果は、2 報の原著論文に採択、3 報を投稿準備中、1 報の特許申請など、学外評価も高い。

以上、申請者は博士（工学）の学位に値する。