

論文審査の結果の要旨

氏名 梅山 大地

従来の生命科学は、複雑な生命システムをその構成要素に還元することで理解を深めて来た。これに対して要素からのシステム構築を通して生命原理の理解を探るのが、ゲノム情報の充実と核酸合成技術等の発展をベースに急速な発展を遂げつつある合成生物学である。合成生物学は、複雑な生命システムのコアを設計・構築し、その挙動の解析から動作原理の理解を深めると同時に、実際に役に立つ細胞等の構築も目指す。

こうした背景の下、論文提出者は、代謝応答の理解を深める基礎研究と代謝物の高生産という応用の双方に貢献可能な「代謝物応答性人工遺伝子回路」の開発に取り組んだ。具体的には、広範な生化学反応に関与するキー代謝物であるとともに、医薬品・食品用に出芽酵母で生産されている S アデノシルメチオニン (SAM) を対象とした。酵母では SAM 応答性転写因子が知られていないため、SAM と結合して働く大腸菌の MetJ リプレッサーと *metO* オペレータを利用して、細胞内 SAM レベルを蛍光タンパク質レポーターとしてモニターする人工遺伝子回路を開発し、それを酵母に導入した。このシステムは分析化学的手法よりも操作が簡易でありその格段の高速性から、高出力スクリーニングに適していると考えられる。

さらに、論文提出者は、SAM 高生産株の遺伝学的スクリーニングへの人工遺伝子回路の応用を研究した。そのために、SAM とドキシサイクリン (Dox) の双方を入力とする AND ゲート型回路を設計・構築した。この回路は、出力である栄養要求性遺伝子の発現レベルを Dox 濃度で調整可能であるため、様々な選択圧下でのスクリーニングに利用できる。論文提出者は異なる選択圧下でのスクリーニングを実施し、SAM 濃度を高コピーで増強する新規遺伝子として作用機序が異なる *GAL11* と *YML108W* の同定に成功して、この人工遺伝子回路の有用性を実証した。

本学位論文では、第一から第三章のそれぞれで、研究の背景・蛍光レポーターシステムの開発・遺伝的スクリーニングシステムの開発とそれによる有用遺伝子の単離が述べられており、第四章ではこのアプローチの拡張性をデータも示しながら議論されている。

内在性代謝物に応答する人工遺伝子回路に関しては報告例がまだ殆どない上に、代謝物高生産への応用可能性を実証した研究は初めてであることから、本研究は合成生物学分野における先駆的貢献であると認められる。

なお、本論文は岡田悟氏、伊藤隆司氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を立案・実行したもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士 (科学) の学位を授与できると認める。

以上 1 0 6 3 字