

Session 4 : From Molecules to Life-Like Systems & RNA World

(“分子から生命システムへ” および “RNA ワールド”)

澤井宏明¹, 川村邦男²

1 群馬大学工学部応用化学科 〒376-8515 群馬県桐生市天神町 1-5-1

2 大阪府立大学大学院工学研究科 〒599-8531 大阪府堺市学園町 1-1

生命の起源の分子機構を解明する研究の核心の一つは、遺伝子からタンパク質への情報の受け渡しの機構がどのようにできあがったのかを解明することであろう。言い換えると、最初の遺伝物質は何か、その遺伝情報はどのような機能を保持したか、そして遺伝子を翻訳し機能を発現した情報の流れの仕組みがどのようなものであったのかを解明することである。DNA からタンパク質へと情報が伝達され翻訳される仕組みは大変複雑であるばかりか、その起源を遡ると「DNA が先か、タンパク質が先か」という問題に行きつく。RNA ワールド仮説はこれらを解決する仮説として登場し、生命の起源の中心的な課題としてこの20年間に多くの研究が行われた。しかし RNA ワールド仮説が提案されたことで生命の起源の問題が解決されてしまったわけではなく、RNA ワールド仮説もまた様々な問題を含んでいる。例えば以下のような問題があげられるであろう。

1. RNA は原始的な環境で化学進化によって生成したか？
2. RNA はどの程度多様な反応を制御できたか？
3. RNA ワールドと生命の熱水起源との関係はどのようなものか？
4. RNA ワールド仮説と光学活性の起源と

はどのような関係にあるか？

5. RNA ワールドから次の段階へとどのように移行したか？

惑星学あるいは地球科学の知識に基づいて原始的な環境をシミュレーションする化学進化実験はこれらの問題に取り組むための方法であるが、ここでは分子から生命システムを構成する新しいアプローチ法に注目したい。例えば、1990年代初期のほぼ同時期に Ellington と Szostak, Tuerk と Gold, および Joyce らの3つのグループによって RNA の *in vitro* selection 法（あるいは SELEX）が発表された。この方法はランダムな塩基配列をもつ RNA の分子集団から特定のタンパク質に結合する RNA 分子あるいは人工リボザイムなどを進化工学的に創り出す方法である。この方法によって様々な人工リボザイムが生まだされ、またタンパク質の *in vitro* selection などへと発展した。これらの新しい技術の展開は分子生物学的手法の発展によるところが大きい。生物進化を工学的に利用するあるいは生命を構成的にとらえるという思考法が背景にあるということが重要である。これらの技術の注目すべき点は、生物進化に必要な要素である増幅、選択、変異に相当する技術的要素を含んでいることである。すなわち *in vitro* selection 法と生物進化の間にはアナロジーが

ある。従ってこの種の新しいアプローチ法を使って生命を研究することは生命の起源の新しいモデルや手がかりを与えてくれるだろう。このような観点から、本シンポジウムでは RNA ワールドや分子から生命を構成する研究を行っている方々に講演をお願いした。

このシンポジウムの招待講演に先立って2件の一般講演が行われた。最初の一般講演は澤井宏明氏(群馬大学)によって“Differences in substrate specificity of C5-substituted cytidine derivatives by DNA polymerases from hyper thermophilic bacteria and archaea”という題目で行われた。生物の遺伝情報を担う物質は DNA と RNA であり基本構造はよく似ている。DNA の糖の部分はデオキシリボースであり RNA ではリボースである。また、4種類の塩基のなかでG(グアニン)、A(アデニン)、C(シトシン)は DNA と RNA とで共通に用いられているが、DNA ではT(チミン)を RNA ではU(ウラシル)が用いられている点が変わっている。ではなぜ DNA ではピリミジン C-5 位がメチル基に置換されたTをUの代わりに使っているのだろうか、あるいはなぜCのC-5 位を置換した塩基が DNA では採用されなかったのか。これらのことは最も古い時代の生物進化と関係がありそうである。そこで澤井氏は好熱性細菌あるいは好熱性古細菌の DNA ポリメラーゼを用いて C-5 位を人工的に置換した dCTP がどの程度 PCR 過程で取り込まれるかについて述べた。その結果、好熱性細菌起源である B ファミリーDNA ポリメラーゼを用いると C-5 修飾 dCTP (デオキシシチジン 5'-トリリン酸)がある程度取り込まれることが分かった。この事実は、現存生物の最後の共通の起源(LCA)は DNA は 5-CH₃置換 dCTP を dTTP

(デオキシシチジン 5'-トリリン酸)と同様に用いていた可能性をうかがわせるものである。

本セッションの2番目の一般講演は川村邦男氏(大阪府立大学)による“Possible pathway before and after the RNA world on the basis of experimental and theoretical evidences”という演題での講演であった。生命の起源の過程で RNA が生体情報の保持と同時に触媒作用をになったと言う RNA ワールド説が有力な仮説として提唱されている。また、最初の生命は熱水条件で生まれたという仮説が提唱されている。そこで、川村氏は高温の水溶液中での RNA の前生物的合成の可能性あるいは RNA の熱水条件下での安定性を実験的に調べた結果を述べた。RNA は高温水溶液中では非常に不安定で分解しやすい事を示した。また RNA の分解のしやすさは、分解と生成、酵素反応と非酵素反応という2つの視点から相対的に評価すべきであることを述べた。その結果に基づくと、RNA 単独では高温条件下で RNA に基づく生命システムの構築は不可能である。RNA とタンパク質様の物質など何らかの物質との相互作用により生命の構築がなされ、情報と触媒作用などの機能とを併せ持つ生命システムが出来たのではないかという仮説が述べられた。

引き続いて、菅裕明氏(東京大学)により“Artificial evolution of RNA catalysts: Filling a gap between the RNA world and the next world”という演題で本セッションの最初の招待講演がなされた。最初に1980年代初期の Altman ら及び Czech らによる天然に存在する触媒作用を持つ RNA(リボザイム)の発見と、その後の天然に存在するリボザイムの研究の紹介がなされた。この触媒作用を持つ RNA の発見に基づき、生命の起源の過程で RNA が単独

で重要な役割を果たしたという RNA ワールド説が提唱されたが、天然に存在するリボザイムでは触媒作用は限られたものであるという話があった。1990年代になって、多くの配列の異なった RNA のライブラリーから特定の触媒作用を持つ RNA を選択していく *in vitro* selection 法が開発されて、種々の触媒作用を持つリボザイムが得る事が可能になったという歴史的な話があった。ついで、菅氏の研究室でなされた *in vitro* selection 法による酸化還元作用を持つリボザイムの研究の紹介があった。最後に菅氏らの最近の研究である t-RNA のアミノアシル化を触媒するリボザイム、さらにはリボザイムの関与したペプチド合成についての話があった。リボザイムによるアミノアシル化、ペプチド合成は RNA ワールドから RNA-タンパク質ワールドにいたる橋渡しをし得る過程を実験的に示したものと注目される。また、このリボザイムによる t-RNA のアミノアシル化反応のバイオテクノロジーへの応用についても簡単に紹介された。

次に、Peter Andras 氏 (University of Newcastle) による “A systems theory interpretation of the origin of life” について招待講演が行われた。生物の生物らしさの特徴づける性質の一つは、生物は複製するという事である。RNA は生体中あるいは化学進化的な条件下で複製し得るので、「最も初期の複製する生命システムは、RNA からなるシステムであった」という考え方は受け入れやすい。これに対して、タンパク質こそが核酸よりも生命の起源として重要であったという主張の弱点は、タンパク質は核酸のように正確には複製しないということである。タンパク質のような触媒からなる反応系が生命を構成し得たかどうか、あ

るいはそれらの構成するネットワークを生命と呼べるかどうかなどについては、生命の性質あるいは生命の起源を明らかにするために古くから研究されてきた。Andras 氏はそのモデル化の方法として、“abstract communication systems” の有用性について注目して “Protein Interaction World” 仮説 (PIW 仮説) を提唱し、タンパク質ワールドが RNA ワールドに先んじて現れたということ述べた。“abstract communication systems” は、例えばタンパク質のようなものが構成する触媒反応ネットワークを考えると、その触媒関係に注目しそれを起こす物質そのものは無視するという数学的な記述方法に基づいている。PIW 仮説によると、RNA 分子は原始的なタンパク質もどきの触媒反応の相互関係の記憶であり、DNA 分子はそれらの RNA 分子の相互関係の記憶である。また、PIW 仮説ではタンパク質状の分子の複製は RNA ワールドの複製のように高い正確さを持つものではなくもっと単純である。さらに、RNA ワールド仮説では細胞型生命へどのように移行したのかということについてうまく説明されていないが、PIW 仮説ではこれをもっと明解に説明できるだろうということを示した。

コーヒーブレイクの後の最初の招待講演は木賀大介氏 (東京工業大学) による “Construction of DNA computer” という演題であった。生命の性質を構成的に利用して組み上げた方法として、*in vitro* selection は代表的なものであるが、DNA コンピュータも生命の複製する仕組みを要素として利用した方法である。DNA はワトソン-クリック型の相補的な塩基対を形成するので、例えば完全に相補的な DNA と、それとは配列が 1 塩基だけ異なる DNA 分子とを識別できる可能性を持っている。この

原理はすでに特定の遺伝子型を検出するために医療診断などで用いられているが、DNA のこの性質を利用すれば、検索能にすぐれていることを特徴とする新しいコンピュータを創ることができると考えられている。一方、木賀氏の紹介した DNA コンピュータへの新しいアプローチは、これとは異なっている。DNA と酵素などを含む1つのシステムを構成し、それにある塩基配列を持った DNA 鎖を導入すると、その刺激に対して結果を応答するというタイプのものである。講演ではその種の反応系を用いて実際に論理演算が可能であるという成果が紹介された。これらの論理演算を要素として組み上げていけば、従来の DNA コンピュータとは一線を画した新しい DNA コンピュータが誕生するかも知れない。木賀氏のアイデアのもう一つの要点は、これらのシステムでは外部から系に刺激（この場合にはある塩基配列を持つ DNA を系内に持ち込む）を与えると、このシステムが自動的に作動して結果を出すということである。これは生命が環境に対して自発的に応答するということと似ている。従来の DNA コンピュータのように DNA を素子として用いるのではなく、DNA を生きているように振る舞わせるための系を構築し、それらと DNA とを組み合わせて自発的に作動する系を構成する、と言い換えることができる。これは生命の自発的な構成要素とは何かを考える上で新しい視点をもたらすものであると思われる。

引き続き招待講演として、本田真也氏（独立行政法人 産業技術総合研究所）による“Designing a miniature protein”が講演された。タンパク質は核酸とならんで生命を構成する重要な物質である。DNA あるいは RNA はそれぞれ4種類のヌクレオチドモノマーから構成

されているのに対して、タンパク質は20種類のアミノ酸から構成されているので遙かに膨大な多様性をもたらしてきた。しかしランダムに20種類のアミノ酸を配列させてある機能をもつタンパク質が得られる可能性はきわめて小さい。しかし生命は最初からある配列をもつタンパク質を知っていたかのように、進化の過程で次々と有用な機能をもつタンパク質を生み出してきた。ランダムな配列の中から自然淘汰によって適当なものが選別されると言う機構によって、本当にこれらのタンパク質は誕生したのだろうか。そのような疑問に対して本田氏は新しいアプローチ方法で取り組みその成果について紹介した。10000 以上のセグメントから chignolin という10鎖長からなる特徴的なペプチド配列を見だし、水中での構造を化学的に明らかにした。chignolin はわずかに10鎖長からなるペプチド鎖であるが、立体的に安定な3次構造を持つ。これを本田氏は最小のタンパク質と名付けた。chignolin に至った過程、タンパク質の holding とタンパク質の進化とのアナロジー、chignolin と似たアミノ酸配列が現存のタンパク質内にあるかどうかなどが紹介された。生命の起源という視点から見ると、タンパク質は遺伝子の突然変異—自然淘汰の結果として出現したものばかりではなく、「遺伝子が形成されるよりも古い段階である種のタンパク質はすでに生み出されていたのではないか」という想像を抱かせるものであった。

最後に芝清隆氏（癌研究所）による“Synthesis of functional genes by mixing microgenes”の招待講演があった。人工的なペプチド合成系を構築し、タンパク質の進化を合成的なアプローチから進めている芝氏らの研究の紹介がなされた。天然に存在しているタンパ

ク質から、その機能に関連する10量体程度のペプチドモチーフを特定し、そのモチーフを基にマイクロジーンライブラリーを構築した後、フェージディスプレイ法で特定の機能を持った人工ペプチドを選択して産み出していく手法の話がなされた。実際に芝氏らがこの手法を応用して創出した細胞のアポトーシスを引き起こす人工ペプチドの創製に関しての紹介があった。アポトーシスを引き起こすタンパク質の中から、その機能に関係すると思われる種々の短いペプチド（モチーフ）を基に種々の組み合わせ、変異の人工遺伝子を創り、この人工遺伝子を基にペプチドを合成する。これらのペプチドライブラリーの中には強い活性を示すものがあり、活性に基づいて選択して得られる。単純にペプチドモチーフを順番に並べたものではこのような強い活性が得られない。短いペプチドでもその組み合わせ、選択により種々の活性を持った人工

ペプチドの構築が可能であり、機能を持ったタンパク質の進化、選択、創出の過程のモデルとなることを示した。

以上のように、このシンポジウムでは分子から生命を構築しようという新しい考え方とアプローチ法による最新の研究成果が紹介された。生命あるいはその起源に対して構成的あるいはもっと平たく言えば、工学的なアプローチで研究を進めているという点で共通している。これは従来の化学進化の一般的なスタイルの研究の弱点を補うものであり、生命の起源の問題において益々重要になってくるとされる。

最後になりますが、独立行政法人産業技術総合研究所の根本直人氏にはこのシンポジウムを企画するにあたってご尽力をいただきました。この場をお借りして感謝申し上げます。