

生命の起源論の新しい展開

柳川弘志¹

1. はじめに

これまで生命のはじまりを考えると、人はニワトリとタマゴの関係のパラドックスに悩まされてきた。すなわち、情報（タマゴ）が先か、機能（ニワトリ）が先かという問題である。これまでの生命科学では遺伝情報の流れはDNA（デオキシリボ核酸）→RNA（リボ核酸）→タンパク質であると考えている。これはセントラルドグマ（中心教義）と呼ばれる。そして、情報は核酸に、機能はタンパク質にある。核酸はタンパク質の働きによってつくられ、そのタンパク質をつくるのに必要な情報は核酸が持っている。どちらが先に出現したのだろうか。始まりがなければならぬ。

このパラドックスの問題は、核酸の一種であるRNAがタンパク質の助けをかりないで、自分で触媒反応を行うということの発見によって新たな局面を迎えた。これまで遺伝情報担体であると考えられていた核酸がタンパク質とおなじ触媒機能をもつという事実は、最初の生命は核酸から始まった可能性を強く示唆している。

セントラルドグマでは、DNAが情報のすべてを握っている。RNAはDNAの情報をタンパク質に受け渡すメッセンジャー（伝達者）の役割しかもっていない。DNAが主役で、RNAは黒衣である。つまり、表に出てこない。しかし最近、生命が誕生した頃は遺伝情報担体はDNAでなくて、RNAがもっていたと考えられるようになってきた。

RNAは自分自身を複製するのに都合のよい性質を持っている。4種の塩基間で対をつくり、相補的な鎖を形成できる。すなわち、一つの鎖を鋳

型にしてもう一つの鎖をつくることのできる。これによってRNAは自分自身を複製し、増やすことができる。もし、原始RNAがRNAの複製反応を触媒できたならば、この仮想分子は遺伝情報と触媒機能の一人二役の働きをすることができ、原始生命と呼ばれる資格をもっている。

2. RNAワールドの創世

RNAは核酸塩基とリボースとリン酸の三つの部分から構成されている。核酸塩基はシアン化水素（HCN）から、リボースはホルムアルデヒド（HCHO）から無生物的に合成される。シアン化水素やホルムアルデヒドは宇宙に普遍的に存在しており、始原的な物質である。だから、原始地球上に存在していたと想像される「原始スープ」には、これらの有機物がたくさん合成、蓄積していたと考えられる。

この中にRNAの構成成分であるヌクレオチドも含まれていて、化学的にランダムにつながって、大きな分子に成長していった。このようにして合成されたRNAの大部分は複製能力をもつことができなかつたが、複製能力をもつものが偶然現れ、多くのRNA分子を生み出していった。複製の誤りによって生じた変異RNAの中から、親分子よりも効率のよいものが現れ、親分子を淘汰していった。このようにしてRNAは増え、進化し、原始スープの覇権者としてRNA独自の世界（RNAワールド）を創り出していった[1-4]。

RNAが「生きている」分子であるためには、自己複製することのほかに代謝することも必要である。RNAの多彩な機能の面影は現在の生命の仕組みにも見られる。細胞内のタンパク質の合成に

¹三菱化成生命科学研究所

はメッセンジャー RNA (mRNA), 転移 RNA (tRNA), リボソーム RNA (rRNA) の三種の RNA が重要な働きをしている。mRNA はタンパク質合成の情報の伝達を, tRNA はアミノ酸の運搬を, rRNA はタンパク質の合成工場として機能している。また, 低分子 RNA 関連化合物には酵素の触媒作用を助ける補酵素の役目をもっているものが多い。アデノシン5'-3リン酸 (ATP) は, 生体のエネルギー源として非常に重要な役割をしている。

3. RNA は DNA より先に出現した

最初の生命が誕生したころは, DNA でなくて RNA が遺伝情報担体として使われていたと考えられている。その根拠として, いろいろな理由が考えられる。その一つに, RNA の構成成分であるリボースの無生物的合成がある。リボースのような糖類は, 水溶液中でホルムアルデヒドから無生物的に合成される。しかし, DNA の構成成分のデオキシリボースは, ホルムアルデヒドから無生物的に合成することはできない。現在の生物では, デオキシリボヌクレオチドはリボヌクレオチド2リン酸のリボヌクレオチド2リン酸レダクターゼによる酵素的還元でつくられている。

水溶液中で無生物的にヌクレオチド単位を一個ずつつなげてオリゴヌクレオチドをつくる際にも, RNA の方が DNA よりもはるかに作りやすい。これはヌクレオチドのリボースの2' 位に水酸基が存在することによって, 3' 位の水酸基が活性化されることによる。デオキシリボースには2' 位に水酸基が存在しないので, 3' 位の水酸基が活性化されない。

生体内のタンパク質合成にはいろいろな RNA が関与しているが, DNA は直接的には関与していない。すなわち, メッセンジャー RNA (mRNA) は鋳型として, リボソーム RNA (rRNA) はタンパク質の合成工場として, 転移 RNA (tRNA) はアミノ酸の運び屋としてそれぞれタンパク質の生

合成に関係している。

DNA の生合成の開始には, プライマーと呼ばれる短鎖の RNA を必要とする。RNA のプライマーは DNA 合成の導火線の役割をする。しかし, RNA の生合成の開始にはプライマーを必要としない。

RNA ウイルスのなかのレトロウイルスと呼ばれるウイルスは, RNA から DNA をつくる逆転写酵素をもっている。これらの仕組みは, RNA から DNA への移行期の面影を残している分子化石かもしれない。

NAD (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド), FAD (フラビンアデニンジヌクレオチド), 補酵素 A などは補酵素と呼ばれ, 酵素に弱く結合して酵素の触媒作用を助ける重要な役目をしている。これらの化合物はニコチンアミド部やフラビン部にアデニル酸がピロリン酸結合 (2分子のリン酸基同士の結合) を介してつながっている。すなわち, これらの補酵素は RNA の関連化合物とみなすことができる。

近年, RNA にもリン酸ジエステル結合を切断したり, 連結したすることができる触媒作用をもっているものが知られてきた。以上のべたように, RNA は DNA に比べはるかに多様な機能をもっていることがわかる。そのような理由から, 機能をもつ RNA が DNA より先に出現したと考えられている。

4. RNA は多彩な機能をもっている

最近の分子生物学の進展により, RNA は非常に多彩な機能をもっていることがわかってきた。RNA の触媒 (リボザイム) 作用もその一つである。自分自身で切断, 連結反応ができたり, 他の RNA を特異的に切断したり, 自己切断したりする RNA もわかってきた。

RNA は DNA から転写された後, プロセッシングと呼ばれる過程でいろいろと化粧がほどこされる。たとえば, mRNA の頭の部分にはキャップ

と呼ばれる構造がつき、尻尾にはポリ(A)と呼ばれる構造がつく。その後、タンパク質に翻訳されない「イントロン」と呼ばれる部分が切り出され、タンパク質に翻訳される「エクソン」と呼ばれる部分がつなぎ合わされる。この過程を「スプライシング」という。さらに最近、RNAの編集と呼ばれる過程もわかってきた。RNAが転写された後、ある長さのウリジル酸が付け加えられたり、削除されたりする。このように、RNAは生体内では複雑な過程を経て合成される。

今日我々の身の回りには、非常にたくさんウィルスが存在している。ウィルスの中にはRNAを遺伝子にもつRNAウィルスがいる。このRNAウィルスは人間の場合はインフルエンザ、エイズ、がんなどの病気を引き起こす。人間ばかりでなく、ブタ、ネコ、イヌ、ネズミや鳥や昆虫もウィルスに悩まされている。また、タバコ、トマト、ジャガイモのような植物もRNAウィルスの攻撃にさらされている。RNAウィルスは病気を引き起こすことばかりではない。ネコやネズミのように、RNAウィルスの遺伝子を生まれたときから自分でもっているものもいて、このような遺伝子は、長い間には種の保存や繁栄や進化に有利に働いてきたと考えられている。

5. 新しいリボザイムの発見

これまで知られているリボザイムは、RNAのリン酸ジエステル結合の切断や連結にかぎられている。RNAが「生きている」分子であるためには、自己複製することのほかに、電子や水素原子やアシル基などの転移反応を触媒する、いわゆる物質代謝の能力も必要である。最近、私たちは代謝能力をもつリボザイムをさがす試みをした。その結果、酵母の一種のトルラ酵母から酸化還元反応を触媒する新しいリボザイムを発見した [5, 6]。このリボザイムは5-ヒドロキシシチジンという物質で、ヌクレオシドの一種である。5-ヒドロキシシチジンはフェリシアン化カリウムと

NADH (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドの還元型) の酸化還元反応を触媒する。5-ヒドロキシシチジンは、従来のリン酸ジエステル結合の切断と連結反応を触媒するリボザイムとほぼ同じくらいの触媒効率をもっている。従来のリボザイムは400ヌクレオチドから成り立っている。しかし、我々の発見したリボザイムは核酸塩基とリボースだけから成るヌクレオシドである。だから、5-ヒドロキシシチジンは最小のリボザイムといえる。5-ヒドロキシシチジンは、もっと大きなりボザイムのなかの活性中心を形成している成分5-ヒドロキシシチジンは、シチジンがヒドロキシラジカルなどによって水酸化された結果できたものと思われる。原始的なりボザイムでは、RNAのなかのヌクレオチドの一部が変化し、それが触媒作用の活性部位として働いていたのかもしれない。ごく最近、このような仮説を支持する証拠が生体内の酵素で発見された。メチルアミン脱水素酵素はメチルアミンをホルムアルデヒドとアンモニアに分解する酵素である。この酵素から活性に関与する因子として、アミノ酸の1種であるトリプトファンが2個連結した化合物が単離された。この化合物はトリプトファンの環の部分でお互いにつながっていて、一方の環の部分が酸化された形をしていて、この部分が酸化還元の活性に関与している。5-ヒドロキシシチジンやトリプトファンの誘導体は、核酸塩基やアミノ酸のほんの一部が変化したものである。だから、原始触媒はRNAの核酸塩基やタンパク質のアミノ酸の一部を光や酸素により変化させることによって創られていたのかもしれない。

このように、RNAは触媒作用をはじめ多種多彩な機能を持ち、地球上の生物の生活に密接にかかわっている。また、RNAは生命の一番はじまりの物質として、生命誕生の鍵をにぎっていたにちがいない。

6. RNA とタンパク質のどちらが先に出現したか

この地球上に、核酸とタンパク質のどちらが先に出現し、生命といわれるものを形づくったのであろうか。

可能性は三つある。すなわち、(a)核酸がまず先につくられ、それからタンパク質がつくられた、(b)タンパク質が先につくられ、それから核酸がつくられた、(c)核酸とタンパク質が同時につくられた、である。現在の生物では、核酸が複製を、タンパク質が代謝をつかさどっている。だから言い換えれば、複製能をもつ生物が先に出現したのか、それとも代謝能をもつ生物が先に出現したのか、あるいは両者が一緒に絡み合った生物が出現したのか、ということになる。

自己複製能をもったりリボザイムのような RNA が、最初に出現したのであろうか。核酸が最初出現したとする説は、先にのべたセントラルドグマとも合致しているので受け入れやすいが、しかし次のような問題点もある。

- (a) これまでわかっているグループ I イントロンのようなリボザイムは、RNA 重合酵素活性をもっていると言われている。しかし、実際はヌクレオチドを一個切断し、一個つなげる不均化反応を触媒し、ヌクレオチドを一個ずつどんどんつなげて行く真の重合酵素活性はもっていない。したがって、鎖の伸長はある長さで止まってしまうので、長い鎖の RNA はつくることできない。それゆえ、自己複製する本当の RNA はまだ見つからない。
- (b) 重合活性もオリゴシジル酸のみ（オリゴウリジル酸はわずか）で、特異性があり過ぎる。また、単一の塩基組成のヌクレオチドは合成できるが、四種入った混合ヌクレオチドは合成できない。
- (c) リボザイムが古い生物の分子化石であることの証明がまだ不足している。
- (d) 原始 RNA は果たして原始地球環境でモノヌ

クレオチドから合成されたのであろうか、リボザイムのような触媒活性をもつ400残基ほどのポリヌクレオチドが、どのようにして合成されたのであろうか。現段階では40-50残基ほどのオリゴヌクレオチドを無生物的に合成できる。しかし、これは試験管内での結果である。原始地球をまねた環境下で、RNA を鋳型なしで合成すること、選択的に3', 5'-リン酸ジエステル結合をつくることなどがまだ難しい [7, 8, 9]。

(e) RNA は単独では水溶液中では種々の金属イオンの作用で分解されやすく、非常に不安定である。タンパク質と複合体を形成しないと、安定に存在できない。

一方、タンパク質が先に出現した根拠として次のような理由が考えられる。

- (a) 隕石中にはアミノ酸が、核酸よりも豊富に存在しており、宇宙化学的にもアミノ酸の方が核酸よりもできやすい。
- (b) 可能な原始地球環境下での模擬実験で、ポリペプチドの方がポリヌクレオチドよりもはるかに生成しやすい。
- (c) 無生物的に合成されたポリペプチドは有意な触媒活性をもっている。
- (d) アミノ酸をいろいろな原始地球環境下（干潟、温かい海、海底の高温熱水噴出孔）で反応させると、タンパク質の膜をもった細胞様構造ができることなどである。これまで私たちは、細胞様構造 [10] や触媒活性をもつポリペプチド [11, 12] がいろいろな原始地球環境下でできることを明かにしている。

このように、可能な原始地球環境下では、タンパク質が合成されやすく、核酸は合成されにくい。灼熱の原始地球の状態を考えると、タンパク質が先に出現したとする説が有利になる。

しかし、タンパク質が先に出現したとする説の最大の弱点は、タンパク質はどのようにして自己複製をしたのか、にある。タンパク質は核酸のようなプラスとマイナスの相補的な関係の情報をも

っていない。しかし、原始スープのなかに無生物的に合成された20-40個ほどのアミノ酸がつながったポリペプチド鎖が存在していて、このなかから二次構造を自己触媒的につくるものが現われて、さらに周囲のポリペプチドと相互作用して高次構造をつくることができたなら、これは一種のおおざっぱな情報をもつ複製と考えることもできる。

7. 可能な進化のシナリオ

原始時代の RNA とタンパク質の関係は、次のようなシナリオで展開していったと考えられる。

無生物的条件下で生命の構成物質が合成されることは、化学進化の模擬実験、隕石中の有機物の分析、彗星や宇宙空間における有機物の観測などから明らかにされている。それゆえ、原始地球上で形成された原始スープのなかには、隕石や彗星から持ち込まれたものを含めてアミノ酸やモノヌクレオチドなど多種多様な有機物が存在していた。原始スープ中のモノヌクレオチドは、自分自身で集合したり、鋳型や粘土表面上に集合したりして、ランダムに重合を繰り返して徐々に鎖長を延長していったと考えられる。

このなかで、自己切断、自己スプライシング、自己複製などの機能を持つものがあらわれ、さらに RNA の触媒作用で作動する代謝系が発生、進化し、RNA ワールドをつくった。この RNA ワールドでは、RNA は複製能と代謝能の両者を同時にもつことができた。RNA は自分自身の塩基を変化させることなどによって、触媒機能の多様化を計った。

一方、原始スープ中のアミノ酸も無生物的に重合し、20-40残基のポリペプチドを形成した。このポリペプチドのなかから自発的に二次構造を形成し、現在のタンパク質の触媒活性に比べれば非常に弱いが、しかし弱いながらも複製能や多様な代謝触媒機能をもつものがあらわれた。

このポリペプチドは先のポリヌクレオチドと一緒に協力しあい、ポリヌクレオチドやポリペプチ

ド単独ではもつことができなかった、新しい高度の触媒機能をもつ「RNP」(リボヌクレオプロテイン)ワールドをつくった。この段階の RNA は、最初タンパク質の助けを借りて触媒をつくっていた。つまり、この時代の RNA とタンパク質は「共生関係」にあったのである。

RNA とタンパク質が協力し合って機能するリボヌクレアーゼ P やタンパク質合成系などは、この RNA とタンパク質が共生関係にあった RNP ワールドの時代の分子化石と思われる。RNP の時代の RNA とタンパク質は、互いにコミュニケーションし合う親密な仲だった。

生物の共生関係は細胞レベル、個体レベルで見られるが、RNP ワールドでの RNA とタンパク質の関係は分子レベルの共生である。だから、「分子共生」と呼べる。この RNA とタンパク質の共生関係の構築こそが、生命の誕生にとって一番重要な出来事であったに違いない。

無生物的に合成されたタンパク質は活性は低かったが、タンパク質合成系の構築の初期段階では積極的に関与した。つまり、このようなタンパク質は RNA 依存のタンパク質合成装置の土台をつくったものと思われる。その後、それは RNA の配列に依存した、より機能の高いものに徐々に置きかえられていった。このような RNA に依存したタンパク質の合成装置が作りだされて、進化は一層加速され、機能の多様性は増した。さらに、RNA はより安定な DNA を作りだして中心教義を確立し、現在の DNA ワールドを構築していったのである。

参考文献

- [1] 柳川弘志, 古田弘幸, 1988: RNA ワールド, 海鳴社。
- [2] 柳川弘志, 1989: 生命の起源を探る, 岩波新書。
- [3] 柳川弘志, 1990: RNA 学のすすめ, 講談社ブルーバックス。

- [4] 柳川弘志, 1991: 生命はいかに創られたか, TBS ブリタニカ.
- [5] Yanagawa, H., Ogawa, Y., Ueno, M., Sasaki, K., and Sato, T., 1990: A Novel Minimum Ribozyme with Oxidoreduction Activity, *Biochemistry*, **29**, 10585-10589.
- [6] Yanagawa, H., Ogawa, Y., and Ueno, M., 1990: Redox Ribonucleosides: Isolation and Characterization of 5-Hydroxyuridine, 8-Hydroxy-guanosine, and 8-Hydroxyadenosine from *Torula* Yeast RNA, *J. Biol. Chem.*, **267**, 13320-13326.
- [7] Kanaya, H., and Yanagawa, H., 1986: Template-Directed Polymerization of Oligoadenylates using Cyanogen Bromide, *Biochemistry*, **25**, 7423-7430.
- [8] Yanagawa, H., Ogawa, Y., Furuta, H., and Tsuno, K., 1989: Spontaneous Formation of Superhelical Strands, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4567-4570.
- [9] Itojima, Y., Ogawa, Y., Tsuno, K., Handa, N., and Yanagawa, H., 1992: Spontaneous Formation of Helical Structures from Phospholipid - Nucleoside Conjugates, *Biochemistry*, **31**, 4757-4765.
- [10] Yanagawa, H., Ogawa, Y., Kojima, K., and Ito, M., 1988: Construction of Protocellular Structures under Simulated Primitive Earth Conditions, *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, **18**, 179-207.
- [11] Yanagawa, H., Kojima, K., Ito, M., and Handa, N., Synthesis of Polypeptides by Microwave Heating I. Formation of Polypeptides during Repeated Hydration - Dehydration Cycles and Their Characterization, *J. Mol. Evol.*, **31**, 180-186.
- [12] Ito, M., Handa, N., and Yanagawa, H., 1990: Synthesis of Polypeptides by Microwave Heating II. Function of Polypeptides Synthesized during Repeated Hydration - Dehydration Cycles, *J. Mol. Evol.*, **31**, 187-194.