

## 生命の起原研究の新しい枠組み

総研大教育研究交流センター  
NEC 基礎研究所  
飯田 一浩

### 1. はじめに

#### 4つの問い

ものごとを科学的に理解しようとするとき、通常3つの問いが浮かぶ。

- (1) それは、どんな「成分」でできているのか？
- (2) それは、どんな「構造」をしているのか？
- (3) それは、どのように「機能」するのか？

生き物を理解しようとするとき、これらに答えてきたのは生化学、解剖学、そして生理学だった。そこから派生した細胞生理、ゲノム・プロテオーム解析、分子ネットワーク解析などの先端研究もまた、これら3つの問いに答えることが期待されている。

ところで、ものごとの理解のために忘れてはならない、もう一つの問いがある。

(4) それは、どのように生じたのか？ である。生き物はなぜ存在するのか？ 自然のどんな性質がもとで生じ、我々の目の前で活動しているのか？ この問いに答えるのが、生命の起原研究である。最後の問いは先の3つの問いと同様、自然の理解に欠かせない。しかし前者への答えが圧倒的に豊富なのと比べて、最後の問いへの答えの何と貧弱なことか。我々は生命誕生に必要な物質すら知らない。

#### 生命起原研究の難かしさ

このアンバランスの理由は明らかである。「生き物はどのように生じたか？」という問いは、3つの問いより格段に難しい。3つの問いには比較できる物的証拠があるが、最後の問いには物的証拠がない。決定的な差である。生き物が誕生した後の進化なら化石が残るし、今の生き物と比べることもできる。ところが起原の場合、細胞ができる前なので化石すら残らない。そのため実験で生命への進化を再現しましたと言っても、比較するものがないのである。物的証拠が無いので、何から始めて何が出来れば良いのかも曖昧なままに実験せざるをえない。従来、実験のスタート点には模擬原始大気や模擬原始海水が、到達点には現在の生き物の成分であるアミノ酸や核酸塩基が選ばれて来た。しかし、果たして原始地球の大気や海洋の状態は正しく再現できているのか？、生命に至る物質系は最初からアミノ酸や核酸だったのか？といった基本的問いには答えられない。

ミラーは、木星の大気組成を参考にアンモニアとメタンを含む還元型の大気を実験のスタート点に選んだ。そこに雷を模したアーク放電を繰り返し、フラスコの底に溜まった水を分析したところアミノ酸が検出された[1]。この結果は、生命起原の解明につながる重要な成果として注目され、多くの研究者がミラーと同じストラテジーで実験を重ねた。しかしミラーの結果と比較すべき太古の物的証拠は無く、現存する生き物の成分との比較になっているため、この実験と生命起原との関係は必ずしも明瞭でない。実際、最近の地球科学研究データによれば、原始地球大気はアンモニアや

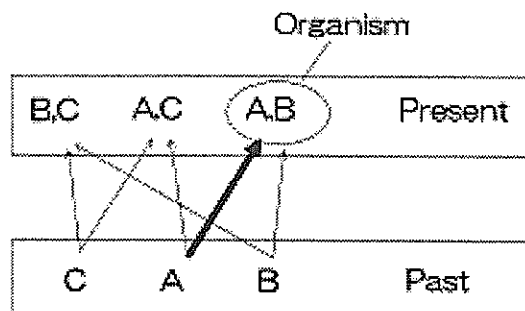


図1. 進化の選択肢。細い矢印は、可能な進化順序。太い矢印は、実際に起こった進化順序。

メタンをほとんど含まず、CO<sub>2</sub>、CO、N<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>Oが主体の弱還元型大気だったらしい [2]。この組成のガスに放電を繰り返しても、有機物はほとんど生じないと報告されている [3]。さらに、同じ結果が全く別のルートで得られることもあり得る。仮に、真の原始大気組成が忠実に再現でき、最初の生命がアミノ酸を必要としたことが分かっており、そして結果的にアミノ酸が検出されたとしても、それで生命への進化を再現したとは言えない。事実、現在では放電だけでなく隕石の衝突の際生じるプラズマや[4]、宇宙線 [3]など様々なエネルギーをもとにアミノ酸が生じることが分かってきた。つまり、合成実験で物質の進化を追うには膨大な実験条件の組み合わせを試し、その結果から帰納してゆかざるをえないのである。しかも全ての条件を組み合わせることは不可能であり、生命前の物的証拠がないという問題を解消することも不可能である。

## 2. 我々が打ち出したもの オリジナルな方法論

我々は、この問題をのり越える新しい枠組みを提唱した。物質の進化系統樹 ([10~15])、そして逆進化 ([5~7]) である。この枠組みの特徴は、現存する生物という「進化の結果」からスタートして生命以前の過去へと遡る点にある。従来の方法論では、過去の状態からスタートして現在の状態が出現することを期待していた。しかし過去から現在へ向かう経路には多くの選択肢がある(図1)。真の進化経路が性質Aからスタートして、性質AとBを共に持つ状態ABへ至る経路だったとしよう。その経路上にない性質Bからスタートしても、実験条件によっては状態ABが得られる可能性があり、結果的に真の進化経路は見つからないかもしれない。

これに対して我々は、進化の結果である状態ABからスタートする。性質AとBの関係だけに基づいて、遡上可能な過去への経路がわかるので従来よりも真の進化経路に忠実な進化経路が辿れる。物質の進化系統樹は、物的証拠なしでも進化順序を決定できる手段を提供する。逆進化の方法については、別項で湯川が解説する。

### 物質の進化系統樹

過去から現在へ至る経路は無数に想定できるが、進化の結果を過去へ辿る経路はただ一つである。物質の進化系統樹とは、この経路を指すもので、生物の進化系統樹とは全く異なる。物質の進化系統樹は生物の系統樹には描かれていない、いわばその「根」に相当する部分である。

生物の系統樹は、生き物の形や色・習性などを列挙し、その類似度を計算して得られた。近年では蛋白質のアミノ酸配列を元に、より正確な系統樹が書かれている。物質の進化系統樹では、それらに代わるものとして生物の物理化学的性質である「属性」に注目する[8]。生物は少なくとも物質系の一種であり、種々の物理化学的属性を伴っている。例えば、「C、H、O、N、S、Pが多い」、「膜

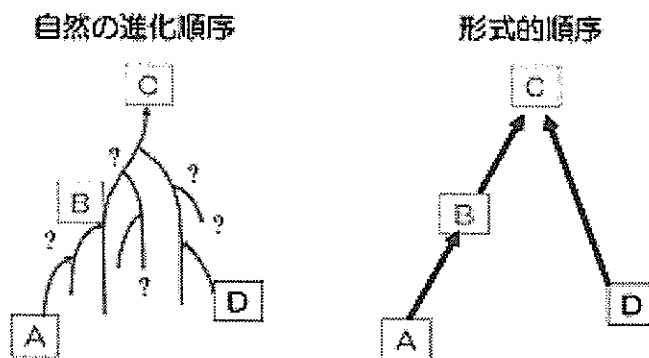


図2. 然の進化経路との一致。A、B、C、D：生物の属性。？：未知の属性。

で囲まれている」、「ランダムでない動きをする」、「増殖する」等々。これらの属性は、生物以外の系にも見られるが、それらの特定の組み合わせを満たす系は生物だけである。その属性の組み合わせは、初め地球上のどこにも見られなかったはずだから、地球誕生から現在までの間に獲得されて来たに違いない。物質の進化系統樹は、それらの属性が獲得された順序、あるいは地球上に出現した順序をもって進化経路を表すものである。生き物を特徴づけるのに、どの属性のどんな組み合わせが良いかは現状ではわからないにしても、生物は今ここに存在しており、その性状に関するデータも豊富である。それらしい属性を列挙するのは容易である。

残る問題は、属性を列挙しても、それらが地球上に出現した順序がどうすればわかるかである。筆者は、属性間の配置とそれらの出現順序の関係に注目した。

### 自然の進化順序と形式的順序

筆者は、2つの属性の配置 (layout) を分析することで、それらの出現順序が決定できることを見いだした [10]。この分析で得られる順序を形式的順序と呼ぼう (図2)。一方これと別に、仮に我々が太古の地球に戻り、属性が出現してくる順序を一つ一つ記録したとする。これを自然の進化順序と呼ぼう。重要なことは、形式的順序は自然の進化順序の中に必ず見いだされ、しかも両者が矛盾することは無いと言えることである [15]。言い換えれば、列挙された生物の属性群の配置を分析することで、自然の進化順序を少なくとも部分的には決定できることがわかった。

### 属性の配置と出現順序

その理由は、属性出現につながる自然の遷移が、属性の配置に特異的な順序でしか起こりえないからである。配置とは、物質系の状態を表す空間  $\Omega$  の中で、各属性を満たす状態の重なり具合を指す。 $\Omega$  上で区別される2つの属性について、「同値」、「包含」、「平行」、「相補」、そして「交叉」の5種類の配置があるが (表1)、属性出現に至る遷移は、それぞれの配置に特異的な順序 (配置特異的順序 layout specific order) でしか生じえないことを示そう。便宜上、属性 A とそれを満たす  $\Omega$  上の分布を同じ記号「A」で表すことにする。A の補集合は小文字「a」で表し、A が地球上に初めて出現した時点をも  $t_A$  と書く。

まず A と B が「同値」( $A \equiv B$ ) なら、 $t_A = t_B$  は自明である。A、B が他の順序で出現することはありえない。これを  $A \Leftrightarrow B$  と書く。 $a \equiv b$  でもあるので  $a \Leftrightarrow b$  である。この出現過程を図3で見よう。ある物質系の状態を  $\Omega$  上の点で表せば、進化はその点が生物の属性を満たす領域へと移動してゆく過程と考えることができる。原始的な系が生物の属性 A の外側から近づき、 $A (\equiv B)$  が獲得される進化経路では  $A \Leftrightarrow B$  が常に成り立ち、A が失われる、あるいは a が獲得されるような進化経路 (退化経路) では常に  $a \Leftrightarrow b$  である。「相補」 $A \equiv b$ 、 $B \equiv a$  では、 $A \Leftrightarrow b$ 、 $B \Leftrightarrow a$ 。この場合も A あ

表 1. 配置の判定表

| 配置         | P(A B)<br>P(a b) | P(B A) |
|------------|------------------|--------|
|            |                  | P(b a) |
| 同値 (A=B)   | 1                | 1      |
| 包含 (A⊃B)   | 1                | *      |
|            | *                | 1      |
| 交叉 (A∩B)   | *                | *      |
|            | *                | *      |
| 平行 (A∩B=∅) | 0                | 0      |
|            | *                | *      |
| 相補 (A∪B=Ω) | 0                | 0      |
|            | 0                | 0      |

\* : 0から1の中間の値

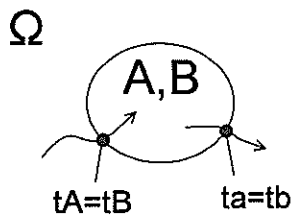


図 3. 同値における進化経路と出現順序。Ω : 全ての物質系の状態を表す集合。tA : は属性Aが地球上に出現した時点。a : Aの補集合。

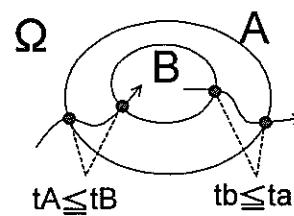


図 4. 包含 A⊃Bにおける進化経路と出現順序。

るいはBが他の順序で獲得されることはあり得ない。

AとBの配置が包含 (A⊃B) の場合はどうだろう。A⊃Bは、全ての時点について成り立つから (∀t, A⊃B)、仮に tA>tB だったとすると、A⊃Bが成立しなかった時点があることになり前提に矛盾する。従って A⊃Bならば、tA ≤ tBである。この順序を A→Bと書く。A⊃Bは、b⊃aもまた意味するので b→a。図4に示すように A⊃Bの場合、AとBが獲得される進化の過程では A→Bが常に成り立ち、AとBが失われる、あるいはbとaが獲得される進化経路 (退化経路) では、常に b→aである。AとBが全く交わらない「平行」の場合、a⊃B、b⊃Aだから、a→B、b→Aを得る。これら4つの配置から得られる順序は、任意の属性ペアA、Bについて想定できる順序の組み合わせを全てカバーしている。

### 交叉と結合配置

「交叉」を除く以上の4配置は、基本的に直線の進化経路を決定するもので分岐や合流はない。交叉では、分岐や合流を生じる2つの配置特異的順序「交わり」と「和」とがある。

交わりは、C (= A ∩ B) が現在の生物に見られるケースである。2属性の関係に分解すると A → A ∩ C、B → B ∩ C、(A ∩ C) ⇔ (B ∩ C) なる順序が得られる。これをまとめて示すと合流型の順序 (図5α) になる。この場合、進化は両方の枝から別々にスタートしてCで合流しても良く、片方の枝からスタートしても良い。言い換えれば交わりからは、スタート点の選択肢が多いか、あるいはスタート点の特徴が細分化された木が得られる。

和は、現在の生物がAまたはBなる属性 (C = A ∪ B) を持つケースである。2属性関係に分解すると C → A ∩ C、C → B ∩ C なる順序を得る。これをまとめて示すと分岐型の順序 (図5γ) となる。この配置では、A ∪ Bが現在の生物に見られるという前提なので、系統樹の到達点は、必ずAとBの両方になければならない。言い換えれば和からは到達点の選択肢が多い、あるいは到達点の特徴

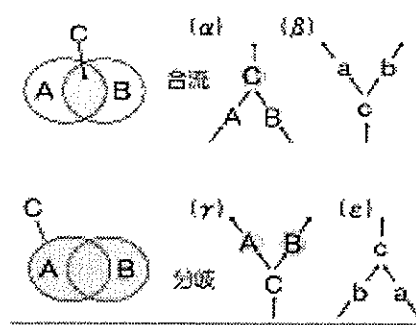


図5. 「交わり」「和」と合流、分岐。交わりは、正論理では合流 (α)、負論理では分岐 (β) となる。

が細分化されておりスタート点の選択枝が少ない木が得られる。

交わりから得られる順序の対偶をとると、 $c \cup a \rightarrow a$ 、 $c \cup b \rightarrow b$ 、 $(a \cup c) \Leftrightarrow (b \cup c)$  で、 $a \cup c \equiv c$ 、 $b \cup c \equiv c$  に注意してまとめると和型の順序 (図5 β) となる。この順序でも到達点は必ず a と b の両方になければならないから、進化経路は c で必ず分岐する。逆に、和から得られる順序の対偶をとると交わり型の順序 (図5 ε) が得られる。

### 配置の決定

属性 A と B の配置は、表1に示す4つの条件付き確率を評価することで決定できる。ここで条件付き確率を評価するとは、実際に各属性を持つ物質系の数を数え挙げるのではなく、定性的に0なのか1なのか、その中間の値をとるのかを判定することである。

### 形式的順序の特徴

こうして得られる順序の特徴は決定論的であること、つまり必ず成り立つことである。従来の方法論から得られる結論の多くは推定結果であり、曖昧さを排除できない。ミラーの結果を要約すると、「もし」原始大気がアンモニアとメタンを含みそこに雷が生じたとすると、アミノ酸が生じた「かもしれない」と書かざるを得ないだろう。原始大気がアンモニアとメタンを含み、そこに雷が生じたことは確認された事実ではないし、仮にそうだったとしても、他の環境条件が加わればアミノ酸を生じなかった可能性もある。進化機構にまで言及しているミラーの結果と、進化結果だけに言及する配置特異的順序とを同じ土俵で比較することはできないにしても、前者が曖昧さを残すことは明らかである。これに対して配置分析から得られる結論は、どのような過去、どのような環境条件を想定したとしても否定できない点が異なる。

### 漸近性

もちろん形式的順序が決定論的だからといって、自然の進化順序と完全に一致することを意味しない。図2に「？」印で示したように、自然の進化経路上には我々が気づかない重要な属性が埋め込まれている可能性も高い。現在の生物に見られる属性から導いた系統樹は、自然の進化経路を表すには簡単過ぎるかもしれない。逆に生物に見られるという理由だけで、進化上重要でない属性まで数えてしまう可能性もある。幸い、形式的順序は属性の数によらず自然の進化経路と矛盾しないので、今後、新たな生物の属性が見つければ、既知の属性と属性との間に埋め込み、不要な属性とわかれば取り除ける。そうすることで物質の進化系統樹を自然の進化順序に漸近させてゆけるだろう。

### 系統樹の解釈と実験

注意が必要なのは、系統樹上の順序  $A \rightarrow B$  は、「現在は  $B$  で、その前は確実に  $A$  だった」ことを意味し、「現在  $A$  ならば、未来は  $B$  である」ことを保証しないことである。 $A$  に始まる経路には  $B$  を経由しないものもあり得る。実験の結果  $B$  が獲得されたとしても、 $A$  からスタートすべき必然性は無く、偶然に  $A$  からの経路が選ばれた可能性すら否定できない。 $A$  から  $B$  へ至る経路が約束された経路だったのか、それとも偶然に選ばれたのかを属性の配置だけから知ることはできない。進化順序の背後に必然性あるいは偶然性を見いだしたければ、実験を積み重ねるしかない。

但し「物質の進化系統樹」は、その実験のスタート点と到達点を合理的に選ぶこと、実験結果を客観的に評価することにも役立つ。形式的順序と自然の進化順序の関係があるので、実験のスタート点と到達点を系統樹上の2属性に選ぶことは、原始地球を推測して決めるよりは合理的である。さらに系統樹上の属性は、その有無を判定する検出関数に翻訳される [8,13]。実験のスタート点の状態、到達点の状態が実際に再現できたのかを検出関数で評価すれば、少なくとも実験結果が自然の進化順序に合致しているか否かがわかる。その事実をもとに実験で想定した環境・その他の条件の妥当性が議論できるようになるだろう。

新しい研究方法、つまり先に属性の出現順序を確認したのちに、その進化をもたらしたメカニズムを実験で調べる方法によれば、属性を比較対象として、最も難しい問い「それは、どう生じたのか？」に答えてゆけるかもしれない。

### 今後の展望

物質の進化系統樹は、一気に書き上げるには大きな木である。生物の特定の構造や機能だけに注目して小さな木を描き、それらを総合してゆく方法が現実的に思える。現在、筆者は膜が生じるまでの過程について少数の属性からなる木を描いたところである [13]。今後、さらに属性を追加し、細胞膜に関するこの系統樹をさらに詳しく見てゆく予定である。細胞ひとつをとっても属性の数は膨大である。個人で分析するよりは人数で手分けして進める方が効率的で、しかもより妥当な属性が選ばれるだろう。今後は、多くの研究者が参加できるようなインターネットサイトを開設し、生物の属性を列挙し分析するためのデータベース [9] や、系統樹作成用のツールを公開するなどして議論を活発にしてゆきたい。

### 謝 辞

研究を進めるにあたり、次の方々にご指導いただきました。深謝いたします。

川村邦男 氏 (大阪府立大) 独自に開発した化学反応状態の高速追跡装置を用いて、高温高圧環境下でRNAの分解スピードを精密に計測。生成と分解の速度比からRNAワールド誕生の可能性を示唆。

小林憲正 氏 (横浜国立大) 宇宙科学の視点で生体分子の生成機序を研究。原始大気中に宇宙線の作用で生じた複雑な有機分子が地球上で分解して「ガベージワールド」ができる可能性を示唆。独自に高温高圧反応装置を試作し海底熱水噴出口付近の環境下で有機分子の生成分解を研究。

川上伸一 氏 (岐阜大) 膨大な研究データと地球モデルにもとづいて、原始地球環境とその変遷に関する情報を提供。

丸山茂徳 氏 (東工大) マントルプリューム仮説による地球気候変動と生命起原の関係について情報提供。オーストラリアで最古の細菌らしき化石を発見。海底熱水噴出口付近の化学合成細菌起原説を提唱。

大矢雅則 氏 (東京理科大) 独自の情報力学モデルにより、生物のシステムを説明。複雑さの指標としてのカオスインデックスを提案し、HI Vの変異傾向判定に応用。

三中信宏 氏 (農環研) 情報量基準を活用した、より良い生物の系統樹の作り方、先祖型の推定方法について研究。

長野正道 氏 (NEC 基礎研) 粘菌に見られる情報伝達機構と物質の側方相互作用とを例に、自己組織現象に関する統一的視点を提供。

黒川顕 氏 (阪大) 多くのバクテリアについてゲノムの全配列を比較分析し、繰り返し配列の長さとお出現頻度に4パターンあることを発見。高速な進化に有利な繰り返し型の遺伝子リピート機構を提唱。

甲斐昌一 氏 (九大) バイオフォトン現象に関する情報提供

木賀大介 氏 (東大・理研) 特に、RNA ワールドの可能性を探る実験に興味を持ち、情報提供。

郡司幸夫 氏 (神戸大) 記号と時制の論理学の面から進化を研究

鈴木泰博 氏 (東京医科歯科大) 化学反応を記号系に置き換えコンピュータシミュレーションする研究方法を紹介

富田 勝 氏 (慶応大) 最初の遺伝子コードと熱安定なアミノ酸配列との関係を紹介。細胞内の代謝系をコンピュータシミュレーションする E-cell プロジェクトを創始。

平田光司 氏 (総研大) 高エネルギー物理化学の視点で、生体物質の生成等にコメント

平藤雅之 氏 (農業研究センター) 細胞の代謝系から生態系にいたる、自然の階層的な構造をシミュレーションするモデルを構築

伏見譲 氏 (埼玉大) RNA の熱安定性が RNA の配列空間を定義域とすると、富士山型のポテンシャルを成していることを指摘。さらに、特定機能を持つ分子を進化させる進化分子工学を提唱し、実証。

松野孝一郎 氏 (長岡技科大) 高温高圧から低温低圧への急勾配が存在する海底熱水噴出口付近の環境を模擬する反応装置を用いて、アミノ酸の重合に成功。その重合への遷移経路選択を、Fick の法則で説明。

柳川弘志 氏 (三菱化成・現慶応大) 蛋白質が、モジュール構造をもって進化してきたことを実験を通じて検証。その成果をより性能の良い酵素の設計に応用。さらに、核酸とその産物蛋白質を一体化させたウイルス様分子を用いて、進化分子工学を実現する方法を紹介。

横山和成 氏 (北海道農業試験所) 独自に多様性と複雑さの指標を設けて土壌細菌群衆の遷移を評価し、群衆の安定性と多様性との関係があることを指摘。

米澤保雄 氏 (茨城大学) 免疫系における自己非自己認識モデルを紹介。GA を活用した新規抗体生成のモデルを提案。

#### 生命の起原：その物理的側面小グループメンバー

有光敏彦 (筑波大) 専門は非平衡統状態の統計熱力学。生命起原研究に関しては、研究方法論における困難を指摘。

飯田一浩 (NEC 基礎研) 生命起原研究を方法論から見直し、物質の進化系統樹の枠組みを構築。分子内化石のアイデアから湯川、光澤らと逆進化の概念を提唱。

菅原寛孝 (KEK) 生命系は、複雑適応システムとしてその適応力を最大化する方向に進化すると推定。DNA の複雑さを的確に表す指標と、その経時変化について研究。

光澤茂信 (JAMSTEC) 高分子のコンピュータシミュレーションにより、自己触媒系の自然生成について研究。湯川とともに逆進化実験により高温でも安定なペプチドを発見。

湯川哲之 (総研大) 逆進化の概念と方法論を提唱。逆進化実験を行い、現存する生物のリボヌクレアーゼ中に高温でも安定なペプチド配列があることを発見。生命起原だけでなく、時空の起原や意識の起原にも取り組む。

山口智彦 (物質研・現産総研) BZ 反応などの非線形現象の面から生命システムを研究。逆進化実験システムの設計に寄与。

参考文献

- [1] Miller, S.L. (1953) "Production of amino acids under possible primitive Earth conditions," *Science* 117: 528-529.
- [2] Kasting, J.F. and Brown, L. (1998) The early atmosphere as a source of biogenic compounds, *The molecular origins of life*, pp. 35-56, A. Brack ed., Cambridge university press.
- [3] Kobayashi, K., Kaneko, T., Saito, T., and Oshima, T. (1998) *Origins Life Evol. Biosphere* 28:155
- [4] Miyakawa, S. Tamura, H., Kobayashi, K. and Sawaoka, A.B. (1997) *Jpn. J. Appl. Phys.* 36:4481

逆進化

- [5] Mitsuzawa, S. and Yukawa, T. (2003) "Reverse chemical evolution: A new method to search for thermally stable biopolymers," *Origins Life Evol. Biosphere*, accepted for publication.
- [6] 光澤 茂信、湯川 哲之、「逆進化実験」。生命の起源および進化学会。筑波大学。2002年3月。
- [7] Mitsuzawa, S. and Yukawa, T. "Reverse chemical evolution: Search for primitive proteins," 13th International Conference on the Origin of Life. Oaxaca, Mexico. 2002.

物質の進化系統樹

- [8] Iida, K. (1998) "A method of modeling life based on physical attributes," *Biosystems* 50:61-69
- [9] 飯田一浩 (1999) 「生命の物理属性データベースプロジェクト」 *Viva Origino* 27:52
- [10] Iida, K. (2000) "The attribute of life determine temporal order in evolution," *Viva Origino* 28:22
- [11] 飯田一浩 (2000) 「物質の進化系統樹を探る」 *パリティ* 15:27-29
- [12] 飯田一浩 (2000) 「起原研究の新しい枠組みを考える」総合研究大学院大学グループ研究「新分野の開拓」論文集 新分野開拓'99 (sokendai-koryu/0003003)、pp. 43-47
- [13] 飯田一浩 (2001) 「物質の進化系統樹における膜の位置付け」 *膜* 26:237-343
- [14] 飯田一浩 (2002) 「物質の進化系統樹を決定するための時間ロジック」 *Viva Origino* 30:15.
- [15] Iida, K. (2002) "Logic for determining the phylogenic tree of material," No. 0207002 <http://koryu.soken.ac.jp/>