

### 3.3 起原研究の新しい枠組みを考える

飯田一浩

iidakek@origin.kek.jp

生命起原物理研究会

生命誕生の過程を明らかにする起原研究[1]は、本来元氣の出る研究であり、分子生物学、物性理論、社会学をも含む広範な領域にインパクトを与え続ける性質のものである。もし起原研究の歩みが、他の元氣な分野と比べて遅れて感じられるならば、研究の方法論自体を見直すもの良いかもしれない。従来とは視点を換え、生命系のもつ物理属性に注目することで一気に展望が開ける。

これまで採用されてきた方法論の弱点は、合成産物と起原との関係や、生命への発展経路における実験の位置付けが必ずしも明らかでないことである。従来の起原研究では「生体分子」の自然生成条件を知ることが第一の目標だった。生命の構造に注目すると、現存する生体分子に見られる階層性、例えばモノマーとポリマーの関係や、サブユニットと超分子との関係から初期の発展経路が予想できる。そのため、モノマーから始めてそれらの階層を再構成することが、起原への近道と期待されていた。しかし、この方法論では合成対象が「システム」、例えば遺伝子の発現系や刺激反応系などの段階に進むと破綻する。物質は検出できても、システムを検出する手段は未開拓である。生体分子が合成の対象として適切かどうかにも疑問が残る。例えば、遺伝子として機能している核酸に関しては、より熱に安定なPNA（ペプチド核酸）など、別の物質から出発した可能性も指摘されている[2]。実験条件を選ぶ際に参考にできるデータ、例えば、原始地球環境に関するデータも限られていた。そのため、近年、地球科学の進歩に伴ってデータが更新されると、古いデータに立脚した説は崩壊したし、今後もそれが繰り返されるだろう。要するに従来の方法論では、実験の出発条件と終条件とを合理的に決定できない。それこそがミラーの実験から40余年を経てもモノマー・ポリマーの合成段階以上にはジャンプできていない理由の一つではなからうか。

我々は、実験の出発条件と終条件とを合理的に決定できる新しい方法論を提案する。この方法では、生命への発展経路が実験に先立って与えられる。発展経路が与えられれば、合成すべき終状態も決まり、その終状態に則して実験結果が容易に評価できる。発展経路の途中から合成を始めることもできるし、現状ではまだまだ不完全な原始地球環境データに立脚する必要も無い。

生命への発展経路を予め与えるという、ほとんど不可能に思えることは、生命を、特定の物理属性を満たす系の集まりと見ることで可能になる。生命は、他の物質系にあまり見られない変わった属性、例えば「記録再生系がある」等々を伴っている。突き詰めれば、我々が生命系を他と区別する根拠は、それらの属性に帰着できる。それゆえ生命の起原は、生命の特徴の無いホワイトな物質系が、生命らしい物理属性を獲得してゆく過程ともいえる。それら生命に特徴的な物理属性どうしに、論理的な包含関係があったとしよう。生命系への発展経路は、必ずその包含関係が指す順序で起こることが証明できる。その順序を包含順序 (Inclusion Order) と呼ぶなら、生命系への発展経路を包含順序に基づいて決めることができる。生命誕生の歴史では、生命らしい属性群は同時に獲得されたかもしれないし、一つ一つ獲得されて行ったかもしれない。何れの場合も、その発展順序は必ず包含順序に等しくなる。

このことは次の関係から明らかである。属性Bが属性Aに含まれていた (BCA) としよう。例えば、「遺伝子系がある」という属性は「記録再生系がある」という属性に包含される。属性Aを満たす系の状態を $\gamma(A)$ 、属性Bを満たす系の状態を $\gamma(B)$ と書く時、もし状態 $\gamma(B)$ が先に生じ、 $\gamma(A)$ はそれに遅れて生じたとすると、明らかにBCAに反する。従って、 $\gamma(B)$ は、 $\gamma(A)$ と同時に生じるか、あるいは $\gamma(A)$ が起こった後にしか生じ得ない。つまりBCAという包含順序は、 $\gamma(B)$ が $\gamma(A)$ より前には生じないという時間順序を決定する[3]。もちろん属性間に包含関係が無ければ順序も決まらないが、既存の文献から抽出した生命の特徴の間には包含関係が豊富に見いだされる。包含関係に加えて、集合（ここでは物質系の集まり）の交わりに対応する‘相関関係’、補集合に対応する‘排他関係’や‘独立性’を考慮することで、物質から生命系へとつながる発展経路が描け

るだろう (図1) .

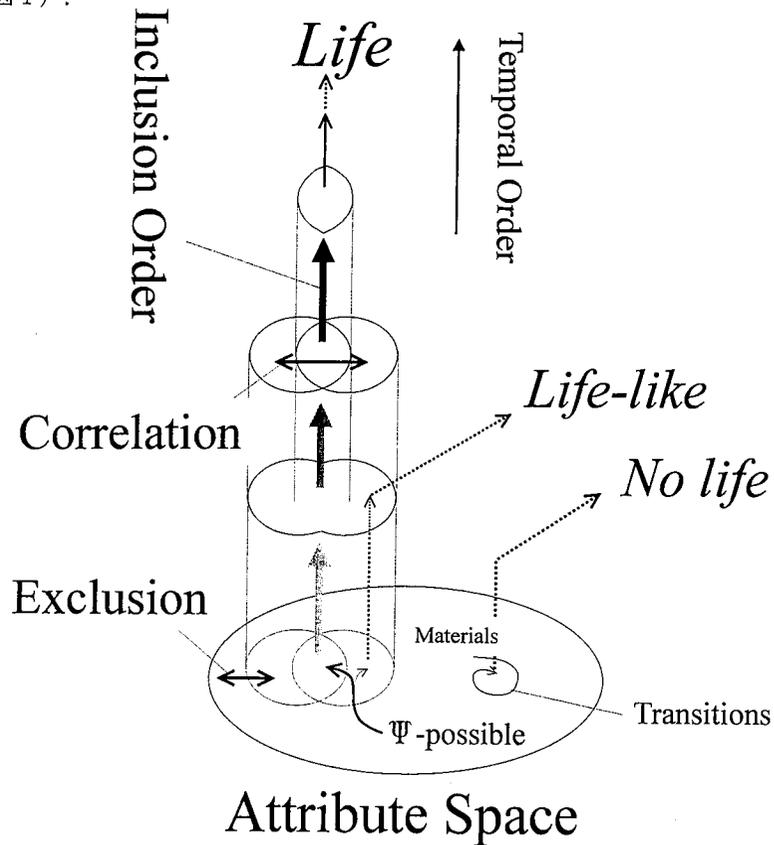


図 1: 生命への発展過程: イメージ図

生命系に特徴的な物理属性どうしを, 包含関係, 相関関係, 排他・独立関係を元に結ぶことにより, 物質系から生命系にいたる発展の経路が描ける. 属性が細くなるほど, その経路も精密化する.

各々の属性を定式化すると, さらに展望が開ける. 定式化とは, 系の状態を計測して得られるデータ  $X$  を元に, その系が特定の属性を伴うか否かを判定する式  $\Psi(X)$  を与えることである[4]. 例えば, 「自己触媒系である」という属性を代表する  $\Psi$  は, 最も単純には, 要素分子の指数増加を表す式  $\Psi = U(\partial \dot{X} / \partial X)$ , ( $X$  は系を構成する或る分子の数,  $U$  はステップ関数) で表せる. 計測結果として  $X$  が与えられれば,  $\Psi$  が 1 か 0 によって実験系がその属性を伴うか否かが判定できる.

発展経路だけわかって, 系の構造や, 発展の機構はわからない. しかし  $\Psi$  はそれらについても多少のデータを提供してくれる.  $\Psi$  は, その属性を生じるべきシステムの範囲を狭めるからである. 簡単な例を 2 つ挙げよう. 例えば, 細胞膜のように急峻な物質濃度分布を検出する式として  $\Psi$  が与えられたとしよう.  $\Psi$  は例えば,  $\Psi = U(\|\nabla n\| - \delta)$  ( $n$  は物質濃度,  $\delta$  は閾値) と書ける. 分子同士の凝集を仮定しない場合, 微小領域での急激な合成と分解を伴うべきことから,  $\Psi = 1$  を満たすべき候補として「自己触媒系である」ことが挙げられる. さらにその分布の移動を仮定すれば「反応拡散系であること」が候補に挙がる. その両方を満たす構造のモデルを作って遷移させると, 実際に急峻な物質濃度分布が形成され, 時間とともに移動した (図 2. [5]). さらに遡って「自己触媒系である」という物理属性を分析すると, 包含順序において, それに先立つ 3 つの属性「生成消滅系である」, 「触媒能がある」, 「生き残りゲームのプレイヤーである」が見つかる (詳しくは[3]). そこで, ランダムな化学反応系のモデルを繰り返し生成し, 3 つの属性を満たす確率の高い系だけを選んだ. これらを遷移させたところ, 全ての例で「自己触媒系である」状態

が出現した(図3)。このように、 $\Psi$ を満たす確率の高い系を $\Psi$ 可能系( $\Psi$ -possible sets)と呼ぶなら、 $\Psi$ への発展段階を検証する実験系は、 $\Psi$ 可能系に他ならない。

それで、包含関係でより一般的な属性群を満たすように実験を組むと良い。実験では、温度、圧力などの条件設定が問題になるが、属性が定式化されていることがここでも助けになるだろう。つまり $\Psi$ を連続近似して評価関数と見なし、 $\Psi$ を最大化するように条件設定を選択するといった、新しい設計手段が使える。

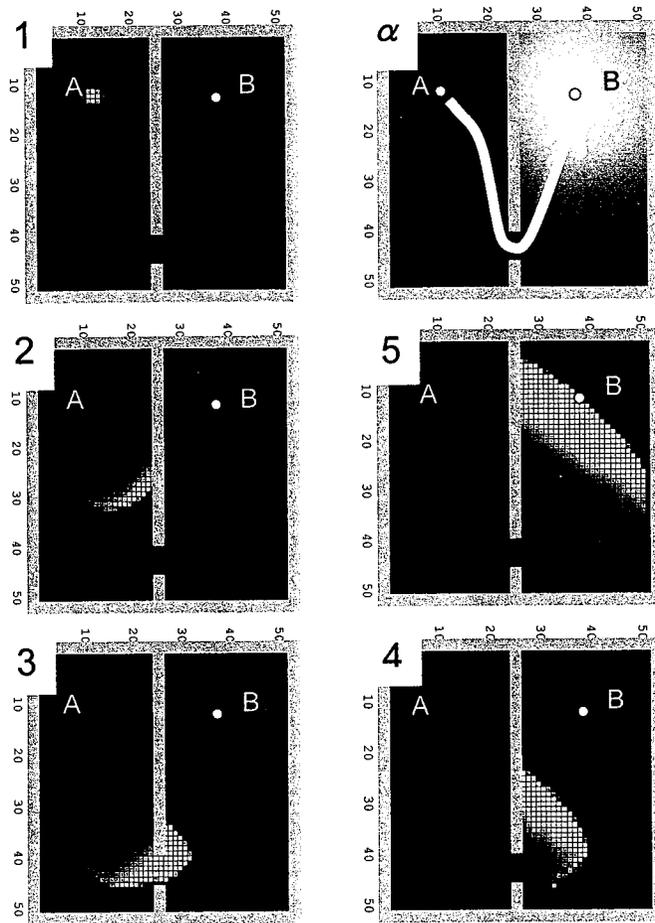


図 2: 膜様の急峻な濃度分布の形成と移動 ([5])

A: 自己触媒分子が最初に注入された場所,

B: 基質の注入されている場所,

1 から 5: 自己触媒分子濃度の時間変化(白い部分が自己触媒分子濃度の高い箇所),

$\alpha$ : 自己触媒分子濃度の重心が進んだ軌跡.

我々の枠組みでは、さらに湯川が提唱する「逆進化」という新しい実験手段が使える。 $\Psi_1$ で表される状態が、 $\Psi_2$ の表す状態に発展すると推定されたとしよう。それを検証するには、 $\Psi_1$ を満たす系の中で $\Psi_2$ 可能系を選び、その $\Psi_2$ 可能系が、実際に $\Psi_2$ を満たす状態になることを示せばよい。

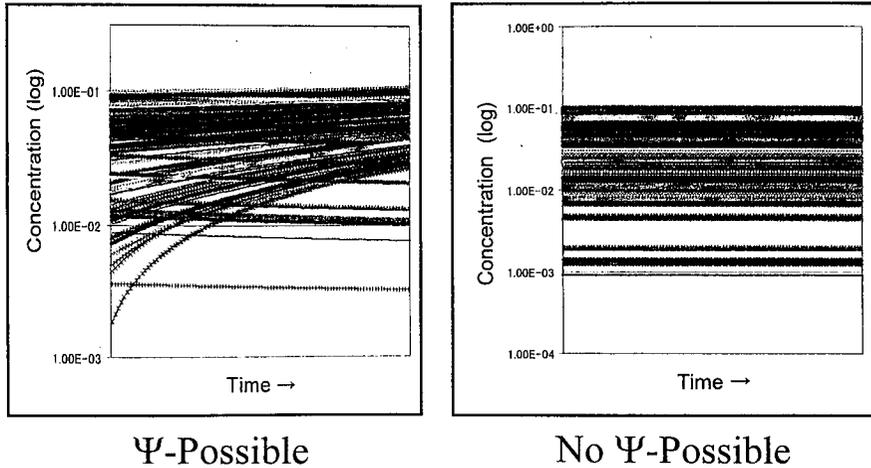


図 3: Ψ可能系と、そうでない系の遷移

ランダムに生成された系構造の中から、本文中の3属性を満たす確率の高いΨ可能系（左側）と、そうでない系（右側）を選択し、実際に遷移させた結果。縦軸は濃度の対数をとっている。分子の種類数は99、要素反応数は104,020。各々125回ずつ生成した中の1例である。Ψ可能系には、自己触媒系の特徴である要素の指数増加が見られるのに対して、可能系でない右側では、それが見られない。

しかし、この方法には出発点であるΨ<sub>2</sub>可能系の選択肢が多く、外れる確率も高くなるという問題がある。そこで逆に、既にΨ<sub>2</sub>を満たしている、生物の中にある系を出発点に選ぶ方法が考えられる。例えば、生物から、Ψ<sub>2</sub>が表す属性（その属性が何かは別の話として）を満たす酵素系を取り出し、特定の酵素作用を失わせることでΨ<sub>2</sub>可能系に落ち込んだなら、そこで失われた触媒作用がΨ<sub>1</sub>からΨ<sub>2</sub>への発展にクリティカルだったことがわかる。結果から原因の方向に検証するこの実験手法を逆進化実験と呼ぶ。我々は現在、生体ペプチドを材料として逆進化実験装置を試作中である。

以上の枠組みは、従来の方法論の弱点を免れている。しかしどちらの方法論が先に答えを見つけるかは分からない。もし我々の方法が起原研究を多少とも促進するものならば、さて、その研究成果はどのようなものだろう？以下は単なる想像にすぎないが、起原研究の成果を予想するのに役立つかもしれない。我々のグループは、自己複製系の出現段階を最初のターゲットに選んだ。この段階は、物質系が、それ自体の要素の合成を促進するような系の構造が獲得される段階であり、遺伝系の成立に先立つと考えられる[6]。その複製機構の研究を工学的視点で見直すと、例えば、選択性の高い触媒を設計する技術につながるかもしれない。現在、酵素の機能を向上させる目的で、あるいは生体に無い機能を見いだす目的で進化分子工学技術が使われ始めている。進化分子工学[7][8]では、(1)ランダムな配列の核酸を合成し、(2)それらが翻訳された蛋白質あるいはRNA酵素の中から、特定の物質に結合するなどの性質をキーとして、好ましい塩基配列の核酸を抽出し、(3)それを複製してさらに選択を繰り返す。これによって、望みの機能分子が得られる。しかしながら産物は蛋白質、RNAに限られており物質の安定性にかかわる制約は免れない。その用途は主として水溶液中での穏和な反応に限られ、有機溶媒中や高温高压条件下では使えない。白金などの金属化合物を用いる触媒は、そうした過酷な環境下でも使えるものが多いが、物質の選択性が低く設計が難しいという問題がある。起原研究の成果として核酸、蛋白質でない物質、例えばシリコンその他の金属化合物高分子を使った自己複製系ができると、進化分子工学の手法を応用して、腐敗せず極限環境でも使え、且つ高い物質選択性を示す新触媒が作れる可能性がある。そのような触媒を得る技術があれば、公害物質を無害にしたり劣化した物質を再生するなどの目的で多用されそうだ。

また実験を通じて、生命とは呼べないが一部生命らしい機能を持つ「半生物系」が作れるようになる予想される。それらは現存する生物と物質的基盤の異なる系かもしれない。そうした半生物的ユニットを用いて何ができるだろうか？直径1ミクロン、極限サイズのマイクロマシンかもしれないし、電磁的に運動を制御できるインテリジェントカプセルかもしれないし、既存生物との遺伝的クロストークが無いことを利用して人工芝などとして環境中で使われるかもしれない。何ができるか分からない段階ではあるが、それら想像の産物を、全く別の技術で実現しようとすればどうなるか評価してみるのも面白い。起原の研究成果でしか実現できないケースが見つかるかもしれない。

#### 文献

- [1] *The molecular origins of life -Assembling pieces of the puzzle-*, ed. André Black, Cambridge University Press, 1999.
- [2] Wittung, P. et.al. (1994) DNA-like double helix formed by peptide nucleic acid, *Nature* 368:561-563.
- [3] Iida, K (2000) The attributes of life determine temporal order in evolution, *VivaOrigino* 28 to appear.
- [4] Iida, K (1999) An inverse problem approach to the origins of life, *Viva Origino* 25:271-288.
- [5] Iida, K (1999) A method of modeling life based on physical attributes, *BioSystems* 50:61-69.
- [6] Kauffman, S. A. (1986) Autocatalytic system of proteins, *J. Theor. Biol.* 119:1-24.
- [7] Lehman, N. and Joyce, G.F. (1993) Evolution of an RNA enzyme with altered metal dependence, *Nature* 361:182-185.
- [8] Szostak, J.W. and Ellington, A. D., In vitro selection of functional RNA sequence. In: *The RNA World*, ed. R.F. Gesteland, and J.F. Atkins, pp.511-534, Cold Spring Harbor, N.Y., 1993