

2022年3月18日

## 原始生命を模した自己複製システムのダーウィン進化による複雑化を発見

### 1. 発表者：

水内 良（東京大学 大学院総合文化研究科 附属先進科学研究機構 特任助教／  
科学技術振興機構 さきがけ研究者）

古林 太郎（日本学術振興会 特別研究員 PD）

市橋 伯一（東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻・附属先進科学研究機構 教授／  
東京大学 生物普遍性連携研究機構 教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆ 原始生命を模した RNA 分子の自己複製システム（注1）を進化（注2）させたところ、次々に異なる性質をもつ新種が出現し、複雑な複製ネットワーク（注3）が生まれた。
- ◆ 少数の分子で構成される単純な自己複製システムが、より複雑なシステムへと段階的に進化していくことを実証した。
- ◆ 本研究により、原始的な自己複製システムが情報や機能を拡張して複雑化していく過程の一端が明らかになった。進化実験は現在進行形であり、将来的には私たちが知る複雑な生命の誕生に迫ることが期待される。

### 3. 発表概要：

東京大学大学院総合文化研究科附属先進科学研究機構の水内良特任助教と市橋伯一教授らは、人工的に構築した RNA 分子の自己複製システムを試験管内でより複雑なシステムへと段階的に自発進化させることに成功しました。

原始地球で誕生した最初の生命は、自己複製という機能しかもたない RNA のような分子の自己複製システムであったと考えられています。しかし、その形跡は現存する生命にはなく、原始的な分子システムがどのように複雑な生命へと進化したのかは謎に包まれています。本研究では、人工的に構築した RNA の自己複製システムを試験管内で進化させることで、はじめ1種類だった RNA が最大で5種類の異なる性質をもつ RNA へと分化し、さらにそれらが互いに複製し合うことで巨大な複製システム（ネットワーク）を形成することを見出しました。このような複製ネットワークの形成は、原始生命が情報や機能を拡張して複雑な生命へと進化するための第一歩であると理論的に予想されていました。今後、試験管内の進化実験を継続することで、単純な分子複製システムから複雑な生命が生まれる一連の過程の解明に繋がると考えられます。

本研究成果は、2022年3月18日（英国時間）に英科学誌「Nature Communications」のオンライン版に掲載されました。

### 4. 発表内容：

#### 研究の背景・先行研究における問題点

生命の起源は一般に、複雑な生命が原始地球に突然現れたのではなく、単純な分子の自己複製システムが進化によって複雑化した結果であると考えられています。この自己複製システム

は少数の情報分子（RNA など）やタンパク質の集合体であったと想像されています。これまでの研究では、こうしたシステムをコンピュータ上でモデル化し、その進化をシミュレートすることで、有り得た進化の道筋が調べられてきました。しかし、この試みが 50 年にもわたる一方で、誰も分子システムが複雑化していく様子を実際に観察することはできていませんでした。このような直接的な進化の証拠を得るためには、実際に分子の自己複製システムを試験管内で構築し、その進化を自分たちの目で捉える必要があります。

## 研究内容

そこで本研究では、独自開発した RNA の自己複製システムを用いてこの進化過程を明らかにすることを試みました。本システムには自身を複製するために必要な情報（複製酵素（注 4）の遺伝子）だけをもつ RNA と、その情報を翻訳する（複製酵素を生産する）ために必要な無細胞翻訳系（注 5）が混合されています。つまりたった一つの遺伝子と自己複製という機能しかもたない原始的なシステムです。本システムを油中水滴に封入し、一連の実験サイクル（培養、希釈、栄養供給）を繰り返すと、RNA が複製し続け、自発的に進化していきます（図 1）。この進化実験では、RNA 複製のミスにより突然変異（注 6）が起き、より複製しやすい形質を獲得した RNA が分子集団における割合を増やすことで進化していきます。また、分子複製システムにおいては、複製ミスが遺伝子の欠損を引き起こし、寄生的な性質をもつ RNA（寄生体 RNA）が生じることもあります（図 2）。寄生体 RNA は複製酵素を翻訳できませんが、元の RNA（宿主 RNA）が生産する複製酵素を利用することで複製し、その進化に影響していたと考えられています。

今回、本研究グループは「分子の自己複製システムを進化させ続けると自発的に複雑化していくのか？」という疑問に答えるため、上記の進化実験を行いました。240 回の実験サイクルを行った結果、RNA 集団は約 600 世代にわたり進化し続け、現在も絶滅する様子はありません。次に、どのような RNA が進化したかを調べたところ、最初は 1 種類の宿主 RNA であった集団は、異なる突然変異セットを獲得した 3 種類の宿主 RNA 系列と 3 種類の寄生体 RNA 系列へと分化したことを見出しました（図 3）。さらに解析を進めたところ、それぞれの RNA 系列は進化実験の前半では互いに排他的であり、集団中の頻度が大きく変動していたのに対し、後半では 5 種類の RNA 系列が安定的に共存する状態へと遷移したことを見出しました（図 4）。この結果は、RNA の新種が次々に現れただけでなく、それらがもはや独立には複製しておらず、1 つの大きなシステムとして複製するように進化した可能性を示唆しています。

そこでさらに研究を進めてこの仮説を確かめました。その結果、5 種類の RNA 系列は進化によって徐々に異なる RNA を複製する機能を獲得し、確かにそれぞれの RNA が互いに複製し合う複雑なネットワークを形成していることを突き止めました（図 5）。このネットワーク構造と各 RNA 系列の生存の関係性を調べたところ、それぞれの RNA が別の RNA の絶滅を防いでいることもわかりました。特に興味深いことに、元来は宿主 RNA にとっては複製の資源を横取りして邪魔をするだけの寄生体 RNA も、もはや宿主 RNA の生存に欠かせないことが示唆されました。単純な RNA の自己複製システムは複雑になり、元には戻れなくなったのです。

## 社会的意義・今後の展開

本研究は、原始的な分子の自己複製システムが徐々に複雑化していく様子を初めて実験で捉えました。この結果は、原始生命にありえた進化の道筋の証拠を与えたことに加え、これまで理論研究が先行していた同分野に実験で切り込む先例を確立しました。本研究グループは今後、進化実験をさらに継続することで、例えば代謝といった生物学的に重要な新機能が出現し、より複雑な生命システムに近づいていくのではないかと期待しています。

加えて本研究では、分子システムを用いた 600 世代もの進化実験に初めて成功しました。これほど長期的な進化実験は今まで微生物を用いた研究でしか達成されていませんでしたが、微生物は構成要素が多く、進化によって何が起きたかを詳細に解き明かすのは困難でした。一方で、本研究で用いた分子の自己複製システムは少数の要素で構成されるため、その進化をつぶさに調べることができます。そのため、本研究は生命の起源の理解を推し進めるだけでなく、進化生物学における新たな実験基盤になることが期待されます。

本研究は主に、「科学研究費助成事業（課題番号：JP19K23763、JP21H05867、JP15KT0080、JP18H04820、JP20H04859）」、「JST さきがけ（課題番号：JPMJPR19KA）」、「アストロバイオロジーセンタープロジェクト研究（課題番号：AB021005）」の支援により実施されました。

### 5. 発表雑誌：

雑誌名：「Nature Communications」（オンライン版：3月18日）

論文タイトル：Evolutionary transition from a single RNA replicator to a multiple replicator network

著者：Ryo Mizuuchi\*, Taro Furubayashi, Norikazu Ichihashi\*

DOI 番号：[10.1038/s41467-022-29113-x](https://doi.org/10.1038/s41467-022-29113-x)

### 6. 問い合わせ先：

東京大学 大学院総合文化研究科 附属先進科学研究機構 特任助教／  
科学技術振興機構 さきがけ研究者

水内 良（みずうち りょう）

E-mail：mizuuchi（末尾に"@bio.c.u-tokyo.ac.jp"をつけてください）

東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻・附属先進科学研究機構 教授／  
東京大学 生物普遍性連携研究機構 教授

市橋 伯一（いちはし のりかず）

E-mail：ichihashi（末尾に"@bio.c.u-tokyo.ac.jp"をつけてください）

### 7. 用語解説：

（注1）RNA分子の自己複製システム

RNAはリボ核酸（Ribonucleic acid）のことであり、遺伝情報を記録可能な分子である。DNA（デオキシリボ核酸、Deoxyribonucleic acid）も同様の役割を担うことができるが、原始生命はRNAを遺伝子の担体として利用していたと考えられている。本自己複製システムでは、RNAが自身を複製する酵素（複製酵素）の遺伝子をコードしており、遺伝子が読み出さ

れて複製酵素が生産されると、RNA が複製する。このように、RNA がたった一つの遺伝子をもって自己複製する原始的なシステムである。

#### (注 2) 進化

進化の定義は研究分野によって曖昧であるが、本研究では一般的にダーウィン進化とよばれる進化について扱う。例えば、RNA が複製する際に突然変異が起き、複製しやすくなった RNA が出現する。するとこの RNA は周りの RNA よりも速く複製することで、RNA 集団における割合を増やしていく。このように、突然変異が起き、性質が変わった RNA が集団内に広まっていくことを進化とよぶ。

#### (注 3) 複製ネットワーク

進化が進むと様々な RNA 種が生まれることになる。この時、ある RNA が別の RNA の複製を助けるなど、複雑な相互作用を示す RNA のセットを複製ネットワークとよぶ。これは自然界における生態系、すなわち各生物種が周りの種と相互作用して生育しているのと同じである。理論的には、分子の自己複製システムは複製ネットワークを拡張していくことで複雑化していったのではないかと考えられている。

#### (注 4) 複製酵素

本研究では RNA を複製する分子を指す。本研究で用いた RNA がコードしている複製酵素は Q $\beta$  ファージとよばれるウイルスに由来する。正確には、RNA は  $\beta$  サブユニットとよばれる複製酵素の触媒サブユニットをコードしており、それが反応液に含まれる 2 種類の翻訳伸長因子と複合体を形成することで活性をもつ複製酵素となる。

#### (注 5) 無細胞翻訳系

翻訳反応に必要な全ての成分（翻訳タンパク質、RNA、アミノ酸、核酸など）が含まれている反応液で、細胞の抽出液を指すことが多い。本研究では大腸菌から個別に因子を精製して混合した独自の反応液を用いている。RNA 自己複製システムには本反応液が含まれており、RNA から複製酵素を翻訳する。

#### (注 6) 突然変異

DNA や RNA 配列の一部が変化することであり、本研究においては複製反応のミスによって起こる。RNA は 4 種類の核酸塩基（A/G/C/U で表現される）が繋がった分子であるが、突然変異によって、特定の塩基が別の塩基に置き換わる、塩基が欠損して RNA が短くなる、逆に挿入されて RNA が伸びるといった変化が生じる。

8. 添付資料：

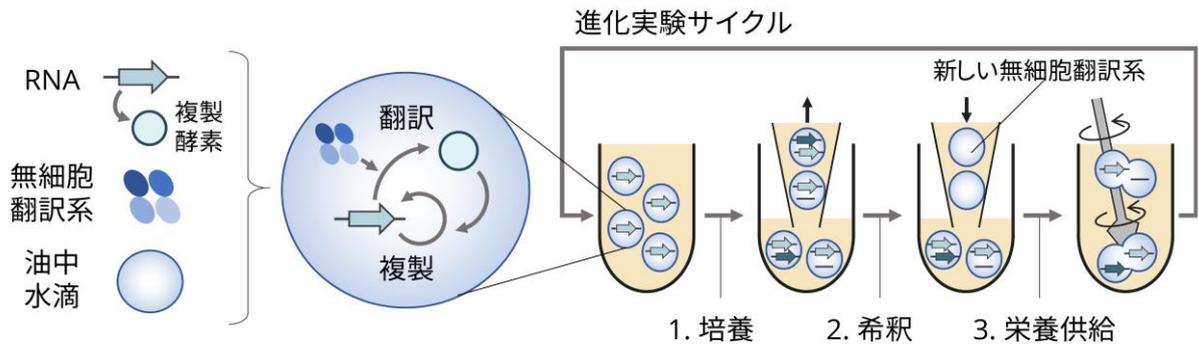


図 1. RNA の自己複製システムを用いた進化実験

本システムを培養、希釈、栄養（無細胞翻訳系）供給を繰り返して継代すると、突然変異が生じ、より多く複製してたくさんの子孫を残せるようになった RNA が集団を占める。すなわち進化が起きる。なお、培養は 37°C で 5 時間行い、希釈は 5 倍希釈で行った。

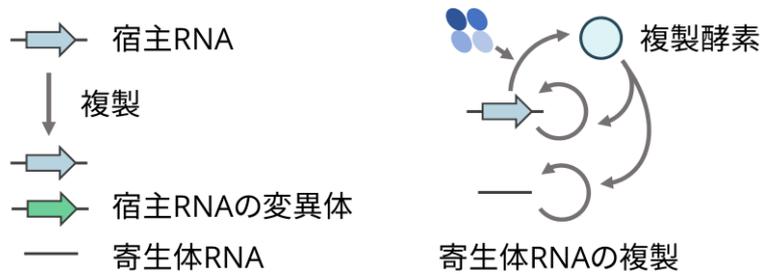
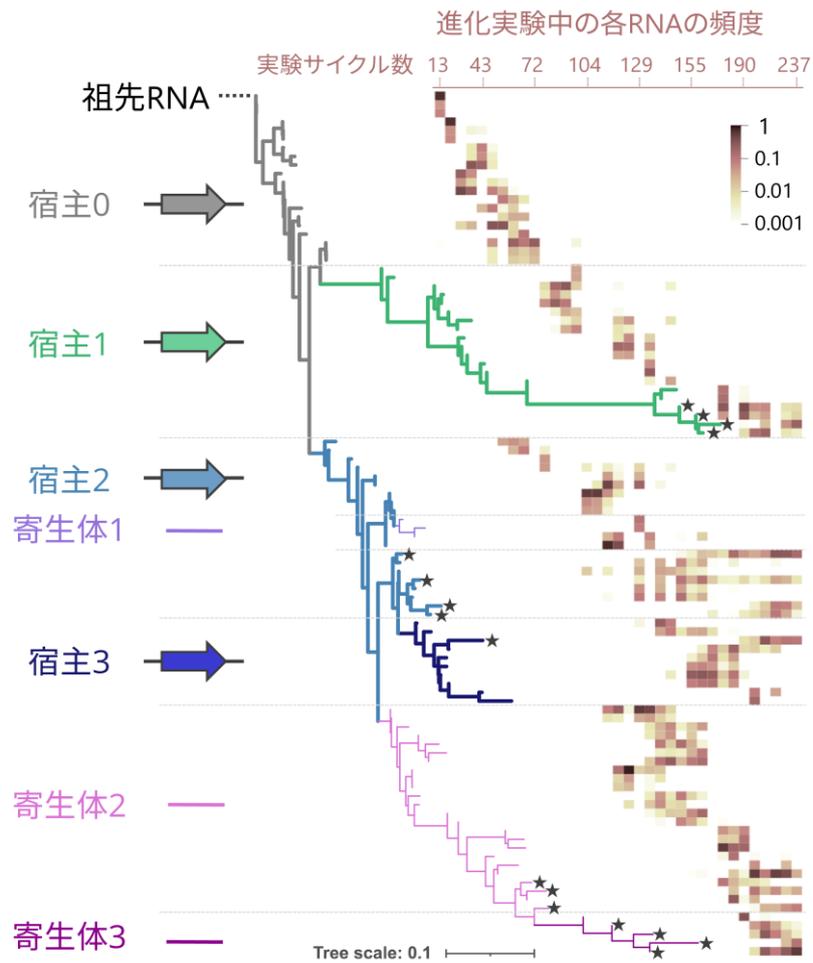


図 2. 寄生体 RNA の出現

RNA 複製時に突然変異が生じることで、複製酵素の遺伝子をもつ宿主 RNA の変異体や寄生体 RNA が出現する。寄生体 RNA は複製酵素の遺伝子を欠損しているため、その複製は周囲の宿主 RNA が生産する複製酵素に依存する。



**図 3. RNA の進化の道筋**

1 種類の祖先 RNA (宿主 RNA) が辿った進化の軌跡を示す系統樹。進化実験サイクル約 30 回毎に RNA 集団の組成を解析し、特に頻度が高かった RNA について示した。各枝先が異なる RNA 配列に対応しており、枝が右方向に伸びるほど配列が大きく異なっている。共通の突然変異セットをもつ RNA を示す枝は同色で色付けされており、それぞれ 4 種類の宿主 RNA 系列 (祖先型を含む) と 3 種類の寄生体 RNA 系列に対応する。星印は進化実験の最後に生存していた RNA を示す。ヒートマップは進化実験中の各 RNA の頻度を示す。

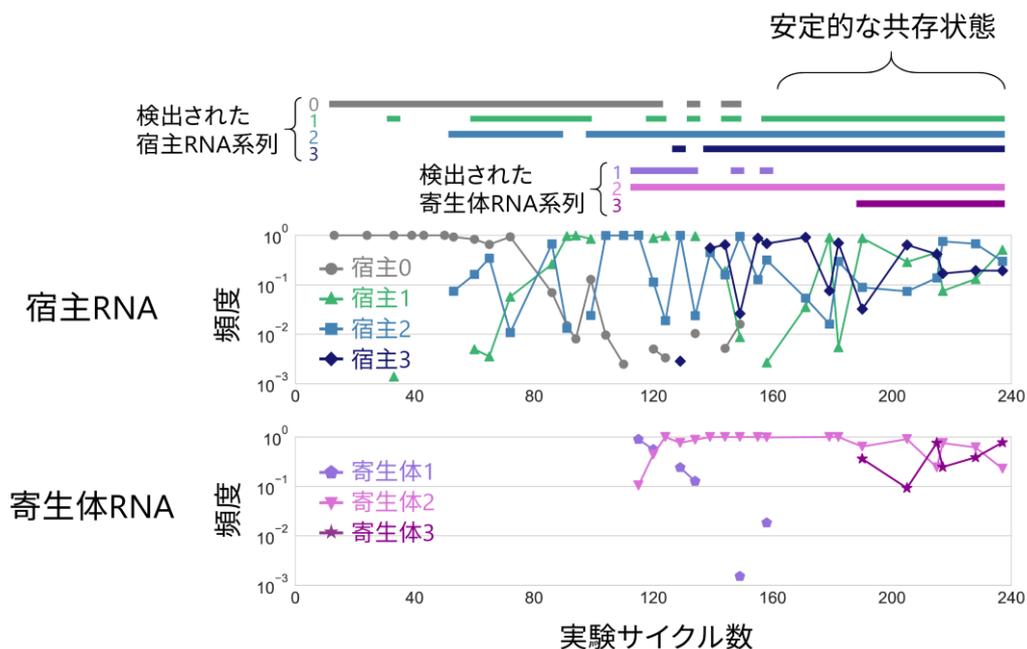


図 4. 進化実験における各宿主・寄生体 RNA 系列の集団内頻度

進化実験の前半では（160 サイクル以前）では、徐々に新たな宿主・寄生体 RNA が出現するものの、それらの頻度は大きく振動しており、検出されない場合も多くあった。一方で、進化実験の後半（160 サイクル以降）では、3 種類の宿主 RNA 系列と 2 種類の寄生体 RNA 系列の頻度が安定化し、安定的な共存状態へと遷移した。

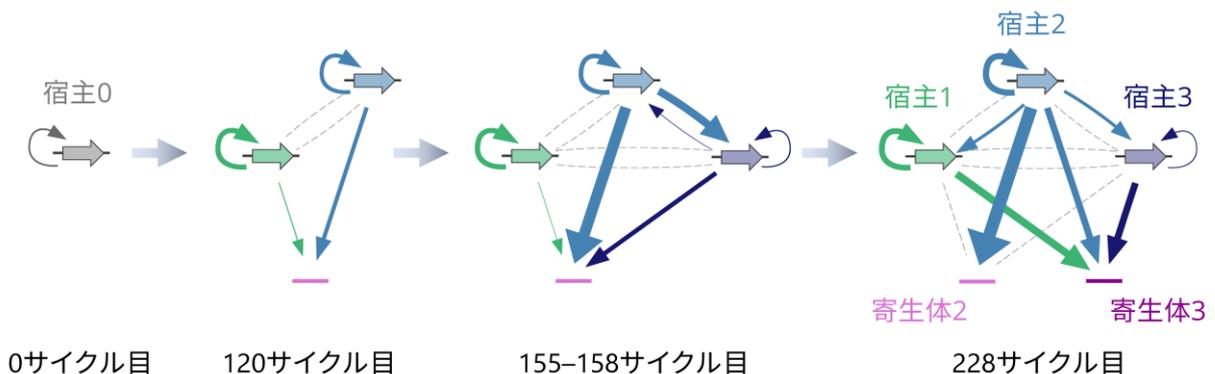


図 5. 複製ネットワークの進化

矢印は複製能力を示す。最初は単に自己複製していただだけの RNA から進化によって徐々に新たな RNA 種と相互作用（別の RNA を複製する関係性）が生まれた。RNA の種数と相互作用の数は進化に従って多くなり、最終的には 5 種類の RNA 系列で構成される複製ネットワークへと進化した。このネットワークでは、宿主 1 や宿主 3 は特定の RNA しか複製しない一方で、宿主 2 は全ての RNA を複製する。また寄生体 2 は宿主 2 への寄生に特化しており、寄生体 3 はどの宿主 RNA にでも少しずつ寄生できる万能型である。このように、5 種類の RNA がそれぞれ異なる複製戦略を進化させ、複雑なネットワークを形成した。