

が得られることは、近年さまざまな機能性RNAが多くの生命現象にかかわっていることが明らかになってきていることとあわせて、生命の初期の段階でRNAワールドが存在したことを示していると思われる。少なくとも、さらに多くの機能性RNAの創製が確信できる。現在のところ、機能性RNAを自由自在に創り出すことはできていないが、そのような試みはすでに始まっている。今後、さらに高機能のRNAが作製され、それら高機能性RNAが医療をはじめとするさまざまな分野で利用されることが期待される。

## 1-2. RNAワールド

### はじめに

地球上の生命体における遺伝情報の伝達はDNA、RNAおよびタンパク質からなる複雑なメカニズムにより行われている。このようなメカニズムは、進化により、どのように生まれたのだろうか。

現在のDNA/RNA/タンパク質ワールドが生まれる前には、RNA自己複製体からなるRNAワールドがあったと考えられている。

RNAワールド仮説の元となるコンセプトは、遺伝情報の複製およびその発現の基本的なメカニズムが確立されつつあった1960年代後半にL. E. Orgel、F. H. Crick、C. Woeseの3人により独立に提唱された<sup>2~4)</sup>。遺伝システムの進化について考えた場合、現在の生命が持つDNA、RNAおよびタンパク質からなる複雑なシステムをどんなに単純化できたとしても、それが突然出現したとは考えにくい。このことから、タンパク質が最初だったか、核酸 (RNA) が最初だったかという、ニワトリが先か、タマゴが先かの選択を強いられた。

「RNAが最初」だったと仮定した場合、RNAが遺伝物質としてはたらし、RNAが遺伝物質の複製を触媒する必要があった。同様に、「タンパク質が最初」だったと仮定した場合、タンパク質が遺伝物質としてはたらし、タンパク質が遺伝物質であるタンパク質の複製を触媒する必要があった。RNAは相補的な塩基対形成に基づいた複製が可能であると考えられるのに対して、タンパク質にはこのような複製のメカニズムが知られていなかったことから、消去法で「RNAが最初」だったのではないかと推測された。当時は、RNA酵素の存在は知られていなかったが、Orgelらは、RNAが自分自身の複製を触媒する酵素活性を持ちうると考えていたことを意味する。

1980年代初頭のS. AltmanとT. R. CechによるRNA酵素の発見<sup>\*1</sup>がきっかけとなってRNA自己複製の可能性をはじめとして、生命の起源におけるRNAの役割が再び議論されるようになった。そして、

#### \*1 RNA酵素の発見

RNA分子が触媒活性を持つことが、S. AltmanとT. R. Cechによって独立に相次いで発見された。Altmanは、RNase PのRNA成分が活性を担っていることを明らかにし、一方、CechはテトラヒメナのグループIイントロンが自己切断を起こすことを発見した。彼らには、1989年にノーベル化学賞が与えられている。なお、日本の志村令郎博士もRNase P RNAの研究でRNA酵素に迫っていた。このあたりの顛末は、志村博士の『私と分子生物学』(クバプロ、2004)に詳しい。

初期生命がRNAを基礎とするものであったとする「RNAが最初」仮説は、「RNAワールド仮説」と呼ばれるようになった。その後、RNA進化工学の成果やリボソームがRNA酵素であることが示された結果、生物進化におけるRNAワールドの存在が実証されたかのようにみえる。

ここでは、RNAワールドがどのように誕生し、その後、どのように現在のDNA/RNA/タンパク質ワールドにいたったと考えられているかを紹介する。

### 1-2-1. RNAワールドへの道のり<sup>5,6)</sup>

RNAワールドは、次のような4段階を経て出現したと考えられてきた。

#### ① 非酵素的なヌクレオチドの合成

核酸塩基とリボースが前生物的 (Prebiotic) な反応により生成

## 解説

### RNA酵素 (リボザイム) の発見

1980年代初頭のT. R. CechとS. AltmanによるRNA酵素の発見は大きな驚きを持って迎えられた。これは、当時の生化学の常識では、生体内反応はほとんどのものがタンパク質酵素によるものであり、遺伝情報のキャリアである核酸により触媒される反応は存在しないと信じられていたからである。

Cechらは、テトラヒメナと呼ばれる原生生物のrRNA合成に関する研究がきっかけとなって、このrRNAに含まれるイントロンの自己スプライシング活性を発見した(1982年)。Cechらは、このRNA (ribonucleic acid) が酵素 (enzyme) のような活性を持っていることから、RNA酵素 (ribozyme) と名付けた。ただし、Cechらが発見した自己スプライシングRNAは、反応の加速、および、特異性の面でタンパク質酵素に匹敵するものだったが、代謝回転を行えないことから真の酵素とはいえないと指摘された。しかしながら、Cechらの発見の翌年にAltmanらによって発見されたRNase PのRNA成分単独によるtRNAのプロセッシング反応(1983年)は、代謝回転を行うことから真の酵素と呼べるものであった。一方、Cechらはその後、彼らが発見した自己スプ

ライシングRNAを代謝回転が行えるよう改変することに成功している。CechとAltmanによるこれらの発見がきっかけとなって、その後は次々と天然および人工RNA酵素が見つかり、RNAによる触媒活性が生体機能において中心的な役割をはたしていることが明らかになっている。

CechとAltmanは、RNA酵素を発見して間もなく、1989年にノーベル化学賞を受賞している。Cechは、ノーベル賞受賞講演の際に、RNA酵素発見にまつわる微笑ましいエピソードを語っている。それは、rRNAのイントロンによるスプライシング活性がRNAによるものであることを示す重要な実験を自ら行うにあたり、失敗を恐れて研究室の大学院生に隠れてこっそり行ったというものである。この実験が成功するはずであることは、それまでに積み重ねた実験結果から論理的に予想されるものではあったが、当時は、RNAによるこのような活性を想定すること自体がいかにもナイーブで非現実的に感じられたのである。このエピソードは、偉大な科学者であっても固定観念から抜け出すことがいかに難しいかを物語っている。

した後、生成した核酸塩基、リボースおよびリン酸が反応することによりヌクレオチドが生成した。

② ヌクレオチドの非酵素的な重合によるオリゴヌクレオチド (RNA) の生成

5'-水酸基がポリリン酸などにより活性化されたヌクレオチドが重合することによりポリヌクレオチドが生成した (図1-5A)。モンモリロナイト\*<sup>2</sup>のような粘土鉱物が触媒となって、活性化されたヌクレオチドが効率よく重合することが示されている。

③ RNAの非酵素的な複製

生成したポリヌクレオチドが鋳型となって、その相補鎖が活性化されたヌクレオチドの重合によって合成された (図1-5B)。その結果、種々の配列からなる2本鎖RNAのプールが生成した。

④ 自然選択によるRNA自己複製体の出現

\*2 モンモリロナイト

天然の粘土で、洗濯や洗顔あるいは、有機合成などにも用いられる。無機系の層状化合物で、ナノスケールの層間に有機物を取り込むことができる。狭い領域に化合物が配置されるため、化学反応が効率よく起こる可能性がある。

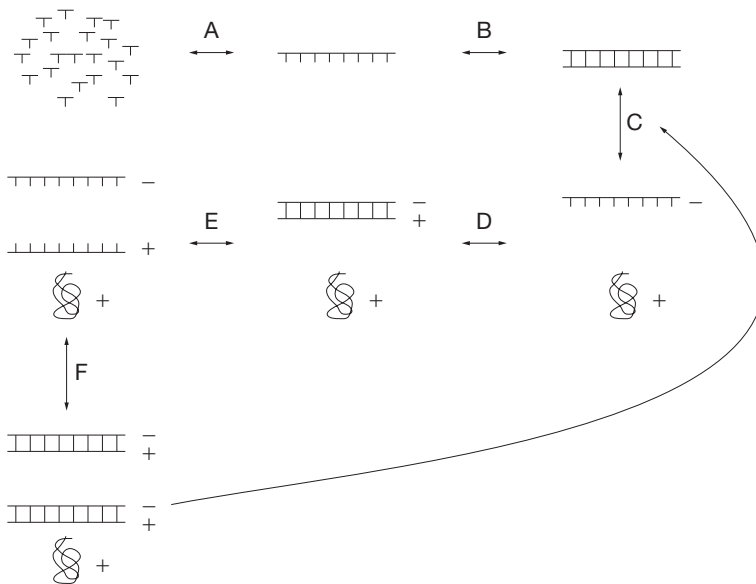


図1-5 自己複製RNA出現の過程のモデル

- A 活性化ヌクレオチドの非酵素的な重合により1本鎖RNAが生成した。
- B 1本鎖RNA鋳型上の非酵素的なヌクレオチドの重合により2本鎖RNAが生成した。
- C 一時的な変性条件による(+)鎖(-)鎖の分離、および生成した(+)鎖RNAの折り畳みにより複雑な二次・三次構造が形成された。これらのRNA構造のなかにまれにRNA複製活性を持つRNA酵素分子(RNAレプリカーゼ)が存在した。
- D RNAレプリカーゼにより、(-)鎖を鋳型として新しい(+)鎖が合成された。
- E 2本鎖RNAの(+)鎖と(-)鎖が分離された。
- F RNAレプリカーゼが新しい(+)鎖と(-)鎖を合成し、生成した2本鎖RNAがautocatalyticな複製のサイクルを始めた。

さまざまな塩基配列を持つ2本鎖RNAプールのなかから、1本鎖の状態ですれ自体および相補鎖の複製を触媒するRNA酵素が存在し、このRNA分子がその他のいくつかの機能性RNAとともに複製可能なシステムを形成した(図1-5C~F)。

最初の3つの段階は、原始地球上で起こった前生物的な化学(Prebiotic Chemistry)と呼ばれる学問領域に属する。Prebiotic Chemistryでは、原始地球上において、生物が生まれるまでに起こったと考えられる化学的なプロセスの解明を扱っている。しかしながら、原始地球上がどのような条件であったかは、その痕跡が残っていないので不明な点が多く、どのような化合物(あるいは反応)が“前生物的”であるか判断しにくく、研究者によってその出発点は異なる。一方、4番目の段階は近年発展している「RNA進化学」と呼ばれる領域に属する内容であり、生命の起源の問題に分子生物学の立場からアプローチしたものである。

### 1-2-2. RNAワールド成立のシナリオの問題点<sup>5)</sup>

前述のRNAワールド成立のシナリオには、それぞれの段階においていくつもの問題が存在する。そのなかで、第1段階のRNAヌクレオチド合成が特に厄介であると考えられている。まず、リボースの前生物的な合成として有力視されているホルムアルデヒドの重合反応は、さまざまな糖類が生成する複雑な反応であり、リボースはきわめて少量しか生成しない。また、リボースと塩基との反応によるヌクレオシドの生成も効率が悪い。ヌクレオシドのリン酸化もリボースの2'-、3'-、5'-位がモノ/ポリリン酸化された複雑な混合物となる。

第2段階のヌクレオシド-5'-リン酸の非酵素的な重合により生成したオリゴヌクレオチドは、通常、天然の3', 5'-リン酸ジエステル結合のほか、2', 5'-、および5', 5'-リン酸ジエステル結合により連結された混合物となるが、モンモリロナイト上の重合反応は3', 5'-結合を持つ生成物が優先して生成する(図1-5A)。また、このようにモンモリロナイト上で生成したオリゴヌクレオチドは、第3段階の2本鎖RNA合成の鋳型となることが報告されている(図1-5B)。ただし、このようなポリヌクレオチド鎖を鋳型とする相補鎖合成においては、重合するヌクレオチドは立体的に純粋(たとえば、 $\beta$ -(D)リボース<sup>\*3)</sup>でなければならない。(L)-体存在下では、重合反応が強く阻害されるためである。

これらの問題があまりにも重大なものであるため、RNAワールド成立のための別のシナリオが近年支持を集めている。すなわち、後述するように、RNAより単純な遺伝システムが存在したのではないかという説である。これに対して、第4段階のポリヌクレオチド鎖の

#### \*3 $\beta$ -(D)リボース

リボースは5つの炭素原子がつながった糖分子のひとつであるが、鏡に写した形のものもまたリボースであり、これらは互いに鏡像体と呼ばれる。グリシンを除くアミノ酸の場合にもD体とL体が存在する。生物では、基本的にどちらか一方のみが使われる(リボースはD体、アミノ酸はL体)が、その起源は不明である。なお、リボースと核酸塩基の結合の仕方には $\alpha$ 型と $\beta$ 型の2種類があり、RNAの場合は、 $\beta$ 型となっている。