

# 生命起源の謎に迫る [GADV] – タンパク質ワールド仮説 – これまで生命の起源を解明できなかった理由 –

池原 健 二\*

## 1. はじめに

生命がこの地球上でどのようにして生まれたのかという生命の起源については、古くから、そして、今でも多くの人々が興味を持つ問題の一つである。しかし、長年にわたる多くの研究者の努力にもかかわらず、今なお、「生命の起源の謎が解けた」とは言えない状況にある。そこで最初にこれまで生命起源の解明を困難にしてきた事柄について説明し、それらの問題を回避しながら生命がどのようにしてこの地球上に生まれたのかを明らかにできたのかもしれない私の提唱する [GADV] – タンパク質ワールド仮説（略して、GADV 仮説：ただし、Gly [G], Ala [A], Asp [D], Val [V]）を解説することとする。

## 2. 生命の起源の解明を困難にしてきた難問

### 2.1. 研究方法自体の問題（ボトムアップ手法）

生命の起源を研究しようとする人は多くの場合、ミラーが行ったように原始地球でどのような反応が起こり、どんな種類の有機化合物が蓄積し、どのようにして生命の誕生につながったのかを考えるのが常であろう（Miller and Orgel, 1974）。たとえば、原始地球に近い状況下にある惑星や衛星、小惑星の探査が行われてきたし（Oró et al.,

1992）、生命は原始地球の状況に近いと思える深海の熱水噴出孔で生まれたとの説もある（Corliss, et al., 1979）。

しかし、このような原始地球での現象の探求から生命の誕生に向かって進めるボトムアップ型の研究だけでは、生命がどのようにして生まれたのかを明らかにするために、最も重要な遺伝子や遺伝暗号、タンパク質が原始地球でどのようにして生まれたのかを説明することが極めて困難、いや、ほとんど不可能でいくら研究を行っても生命起源の解明にはつながらないだろう（図1）（Ikehara, 2016）。

### 2.2. 遺伝子・複製体中心の考え方と RNA ワールド仮説

セントラルドグマと名づけられた遺伝子と遺伝暗号、タンパク質からなる生命の基本システムの形成経路を明らかにすることが生命の起源を明らかにする一つのキーポイントであることは疑いの余地がない。しかし、遺伝子とタンパク質の間にはその解決が極めて困難ないわゆる「ニワトリと卵」の関係が見られる。確かに、現在の生物が生きる仕組みを見ると遺伝子が無ければタンパク質を合成することはできない。そのため、原始地球

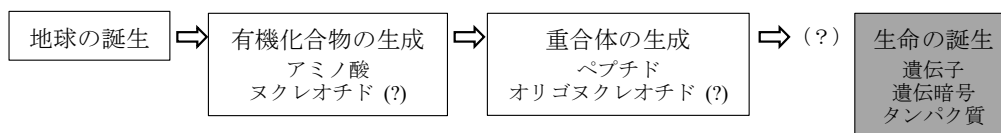


図1. 従来多くの研究者が採用してきたボトムアップ型の研究手法だけで明らかにできるのは、有機化合物の生成と重合体の生成過程くらいまでで、生命の起源を解明するのに必須の遺伝子や遺伝暗号、タンパク質などの形成過程を明らかにできないだろう。したがって、生命の起源を解明することもできないだろう。

\*G&L 共生研究所研究員，国際高等研究所フェロー，奈良女子大学名誉教授

上でタンパク質の機能を使わずに遺伝子が本当に生まれるのかという点に疑問を感じたとしても、生命の重要な機能の一つが自己複製能であることもあって、多くの研究者は生命の起源についても遺伝子中心に考える傾向が強い（図2）（Ikehara, 2018）。そのような状況の中で、リボザイムの発見をきっかけに発表された生命の起源を説明するための考えが「RNAワールド仮説」である（Gilbert, 1986）。しかし、紙面の都合上、ここでは詳細を書くことはできないので、私の原著論文を見てもらうことにせざるを得ないが、このRNAワールド仮説によっても生命の起源の謎を解くことが極めて難しく、ほとんど不可能だと私は考えている（池原, 1999; Ikehara, 2017; Ikehara, 2018）。

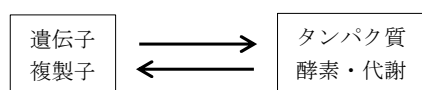


図2. 今の地球上に棲んでいる生物は、遺伝子のお陰で酵素タンパク質を生成し、生体内の化学反応系である代謝系を維持している（右向きの矢印）。そんなこともあって、遺伝子はその機能を発揮するにはタンパク質や代謝の働きが必要である（左向きの矢印）にも関わらず生命起源研究者の多くが、暗黙の内にタンパク質や代謝系ができる前に、遺伝子が生まれ、生命にとっての必須要素と思われる複製機能が生まれ、生命が生まれたのだらうと考える傾向が強い。このことも生命の起源を解明する上での大きな障害となってきたと私は考えている（Ikehara, 2018）。

### 2.3. ランダム過程から秩序配列の形成へ

さらに、ランダムな反応しか起こらないはずの原始地球で、ランダムな反応をいくら繰り返しても意味のない化学物質しか作れないはずである。そのような状況の中で「どのようにして特定の配列を持つことで機能を発揮する遺伝子やタンパク質を作り出す仕組みを獲得できたのか？」を説明することも極めて困難である。したがって、生命が生きる三つの要素、遺伝子と遺伝暗号、そしてタンパク質からなる生命の基本システムがどのようにして生み出されたのかを説明することが極めて困難で、結果として生命の起源を解くことができない状況が続いてきた（Luisi, 2014）。

## 3. 生命の起源の謎に迫る [GADV]ータンパク質ワールド仮説（GADV 仮説）

そこで、生命の起源の謎を解くことを困難にしていたいくつもの難問の存在する中で、私のたどりついた生命の起源についての考えを説明することとしたい。ただし、ここでも紙面の都合もあって要点のみしか記載できないことをお許し願いたい。

### 3.1. 私が GADV 仮説に辿り着いた道筋

当初、私は今につながる研究を生命の起源とは全く異なる観点（「今でも全く新しい遺伝子が生まれているとしたらどこからなのか」という問い）から始めた（図3）。その結果、順に遺伝子の起源に関する GC-NSF (a) 遺伝子生成仮説（Ikehara, et al. 1996）、GNC-SNS 原始遺伝暗号仮説（Ikehara, 2002; Ikehara, et al. 2002）、タンパク質の起源に関するタンパク質の0次構造（Ikehara, 2014a）という三つの考えに到達した。そして、ある時、多くの研究者とは異なる生命の起源に関する GADV 仮説を思いついたのである。したがって、たまたまではあったが現在から過去に向かって生命の起源を探求するトップダウンの手法をとっていたことになる。それでは以下で、私の主張する GADV 仮説を順を追って説明することとする。

### 3.2. 遺伝子の起源 (GC-NSF (a) 遺伝子生成仮説)

生命の進化にとって最も重要なのは新しい機能を獲得する上で必須の新規遺伝子の創成であろう。しかし、これまでは大野乾先生の遺伝子重複説（Ohno, 1970）だけであった。しかし、この遺伝子重複説は相同な新規遺伝子（したがって、遺伝子ファミリーに属する一つの遺伝子）の創成にとっては有効であるが、遺伝子ファミリーの最初の遺伝子がどのようにして形成されるのかについては全く説明できない。そんなこともあって、既存のどの遺伝子とも有意な相同性を持たない遺伝子（遺伝子ファミリーを生み出す最初の遺伝子）

がどのようにして生み出されたのかを考えることとした。

そのため、まず初めに現存の細菌遺伝子がコードする水溶性で球状のタンパク質の平均的性質を知ることとし、GC含量の異なる細菌7種のゲノムがコードするタンパク質の疎水性・親水性度、 $\alpha$ -ヘリックス、 $\beta$ -シート、ターン・コイル形成能、酸性アミノ酸含量、塩基性アミノ酸含量の6つについて、個々のタンパク質をコードする遺伝子GC含量に対してプロットした。その結果、6つの性質が、遺伝子のGC含量が変化し、約半数のアミノ酸の使用頻度が大きく変化してもほとんど一定に保たれることが分かった。この6つの性質を使って、全く新規なタンパク質が生成される場を求めたところ、GC含量の高い遺伝子のアンチセンス鎖上の塩基（コドン）配列から生まれるとのGC-NSF(a)新規遺伝子生成仮説を提唱することができた (Ikehara et al., 1996; Ikehara, 2002)。

### 3.3. 遺伝暗号の起源 (GNC-SNS 原始遺伝暗号仮説)

GC-NSF (a) 新規遺伝子生成仮説を提唱してからしばらく後になって、全く新規な遺伝子がどうしてGC含量の高い遺伝子のアンチセンス鎖から生まれるのかが気になった。それを知るため、各コドンの塩基位置ごとの塩基組成を調べた。その結果、予想された通り遺伝暗号位置の1番目と3番目はGとCが多く使用されていたが、2番目は予想と異なり4種の塩基がほぼ均等に使用されていることが分かった。即ち、コドンの3つの塩基位置の塩基組成が、SNSのパターンに近いことが分かったのである（ただし、SはGまたはCを、Nは4種の塩基のいずれかを意味する）。続いて、SNSがコードする10種のアミノ酸でできたタンパク質でも水溶性で球状のタンパク質を形成できるのかを調べた。その結果、SNSがコードする仮想的なタンパク質でも6つの条件を満足できることが分かった。そのことをきっかけに、現在の地球上のほとんど全ての生物が使う普遍

(または、標準) 遺伝暗号は、SNS 原始遺伝暗号を祖先として生まれたとの考えに至った (池原, 1998; Ikehara and Yoshida, 1998, Ikehara, 1998; Ikehara et al., 2002)。

しばらくの間、私はSNS 原始遺伝暗号仮説について満足していたが、ある時、ふと最初の遺伝暗号が、16通りのコドンと10種のアミノ酸からなるSNS 原始遺伝暗号では複雑すぎるのではと思ひ、もっと簡単な遺伝暗号が無いかどうかを探すこととした。そのため、6つの条件からより重要度の低い酸性アミノ酸含量と塩基性アミノ酸含量を除く、4つの条件を使って解析を進めた。その結果得た考えが [GADV]-アミノ酸をコードするGNCから遺伝暗号が始まったというGNC 原初遺伝暗号仮説である。ただ、最初の遺伝暗号がGNCではという考えはすでに提案されていた (Eigen and Winkler-Oswatitsch, 1981; Trifonof, 2000)。しかし、異なる手法を用いて到達できたGNC 原初遺伝暗号仮説は、GC-NSF (a) 新規遺伝子生成仮説やSNS 原始遺伝暗号仮説と比べても自信のある考えとなった。

さらに、最近、遺伝暗号の起源と進化に密接に関連しているtRNA 起源の痕跡を探した結果、GC含量の高い*P. aeruginosa* PAO1のゲノムがコードする5'アンチコドンステムループ配列にその痕跡が残されているのではとの結果を得ることができた。その結果を基に、現在のtRNAは17塩基のアンチコドンステムループを起源としているとの独自の考えも得ることができた (Ikehara, 2019)。

### 3.4. タンパク質の起源 (タンパク質の0次構造)

上で書いたように、私は、全く新規な遺伝子が生み出される場から遺伝暗号の起源と進化の道筋を示す考えにたどり着くことができた (図3) が、その背景にいつも特別なアミノ酸組成からなるアミノ酸の集団の中ならランダムなアミノ酸の重合によっても水溶性で球状のタンパク質を生み出せる特別なアミノ酸組成 (これをタンパク質の0次

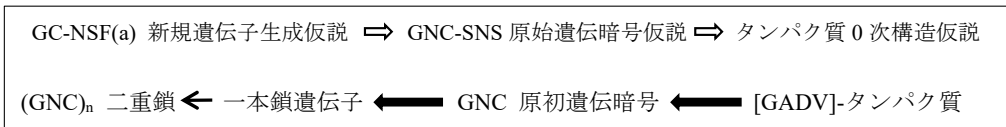


図 3. たまたまのことではあったが、私の研究は今でも全く新規な遺伝子がどのようにして生まれているのかという問題を考えることから始まった。その結果、白色の矢印で示したように、遺伝暗号の起源を経て最初のタンパク質がどのようにして生まれるのかという考えに到達することができた。そして、生命は黒色の矢印に添って、タンパク質から GNC 原初遺伝暗号の確立、最初の (GNC)<sub>n</sub> 遺伝子の形成へと遺伝子発現の流れを遡りながら生まれたとの GADV 仮説に到達したのである。

構造と呼んでいる)が存在したのである。このタンパク質の 0 次構造には、生命の起源の解明につながった、ほぼ 4 分の 1 ずつ均等に含む [GADV]-アミノ酸、SNS 原始遺伝暗号がコードする 10 種のアミノ酸を遺伝暗号の比率で含むアミノ酸組成、および、GC 含量の高い遺伝子のアンチセンス鎖がコードする仮想的なタンパク質のアミノ酸組成（これは、SNS 原始遺伝暗号がコードする 10 種のアミノ酸に似たアミノ酸組成である）がある。そして、それぞれがその時代ごとに全く新規な遺伝子形成の根拠を与えたと考えている（池原, 2009; Ikehara, 2014a）。

### 3.5. 生命の起源 ([GADV]-タンパク質ワールド仮説 (GADV 仮説))

最初の原初遺伝暗号が 4 種の [GADV]-アミノ酸をコードする GNC だったのかとの思いを深めていたその時、アミノ酸組成を基にタンパク質の構造形成能を解析していたこともあって、突然、構造の比較的簡単な 4 種の [GADV]-アミノ酸ならランダムにつないでも水溶性で球状のタンパク質が生まれるのではとの考えが閃いた。こうして、[GADV]-タンパク質の擬似複製を基礎とする生命の起源に関する GADV 仮説に思い至ったのである（Ikehara, 2002; Ikehara, 2005; Ikehara, 2009; Ikehara, 2012; Ikehara, 2014b）。

## 4. GADV 仮説から見た生命誕生の道筋

このような経過を経て、生命の起源に関するこれまでの考えと異なる GADV 仮説を私は提唱しているが、この GADV 仮説にしたがうと、

- (1) 原始地球上に [GADV]-アミノ酸が生成・

蓄積した。

- (2) [GADV]-アミノ酸が潮溜りの岩の窪みなどで蒸発・乾涸を繰り返しながら [GADV]-ペプチドやその会合体としての [GADV]-タンパク質が生成・蓄積した。
- (3) [GADV]-タンパク質が周りの [GADV]-アミノ酸をランダムにつなぐ擬似複製によって、多様な [GADV]-タンパク質が生成・蓄積され、[GADV]-タンパク質ワールドが形成された。
- (4) [GADV]-タンパク質ワールド内に原始的な代謝系が形成され、ヌクレオチドやオリゴヌクレオチドが合成され、蓄積した。
- (5) [GADV]-アミノ酸と GNC を含むオリゴヌクレオチド間の特異的対応関係の成立を通じて、GNC 原初遺伝暗号が確立された。
- (6) [GADV]-アミノ酸-オリゴヌクレオチド複合体内の GNC コドン間の結合の形成によって、最初的一本鎖 RNA 遺伝子（今でいう mRNA）が形成された。
- (7) 一本鎖 RNA 遺伝子の相補鎖の合成により最初の二重鎖 RNA 遺伝子が形成された。
- (8) こうして形成された RNA-[GADV]-タンパク質ワールド内で生命が誕生した。

というように、[GADV]-タンパク質とその代謝から始まる過程を経て、この地球上で生命が誕生したと私は考えている（図 3）（池原, 2006）。

## 5. おわりに

こうして到達したのが生命の起源に関する GADV 仮説ではあるが、もちろん、生命の起源

に至る道筋を合理的に説明できた、あるいはでき  
そうだからその考えが正しいとは言えない。した  
がって、実験によって証明する必要があるのは当  
然のことである。そんな思いもあって、4種の  
[GADV]-アミノ酸を30回蒸発乾涸を繰り返す  
ことによって得られた[GADV]-タンパク質(実  
際には、[GADV]-ペプチドの集合体)にタンパ  
ク質(牛血清アルブミン)やRNA(tRNA)を  
分解する活性があるのかどうかを確かめた。その  
結果、[GADV]-タンパク質にはタンパク質や  
RNAを加水分解する活性(したがって、逆反応  
としてのペプチド結合やホスホジエステル結合を  
形成する活性)のあることを確認した(Oba, et  
al. 2005)。

また、遺伝子とタンパク質の間に見られる「ニ  
ワトリと卵」の関係についても、上の「GADV  
仮説から見た生命誕生の道筋」のところで書いた  
ように、GADV仮説にしたがうと[GADV]-タ  
ンパク質の形成からはじまり、[GADV]-アミノ  
酸をコードするGNC原初遺伝暗号の確立、そし  
て、(GNC)<sub>n</sub>一本鎖遺伝子の形成、(GNC)<sub>n</sub>二重  
鎖遺伝子の形成というように、現在の遺伝情報の  
流れを遡るように形成されたと考えて説明できる。  
このようなことから、私は私の主張する  
GADV仮説によって初めて生命が生まれた道筋  
を合理的に説明できるようになったと考えている。

## 6. 参考文献

- Corliss, J.B., J. Dymond, L. I. Gordon, J. M.  
Edmond, R. P. Herzen, R. D. Ballard, K.  
Green, D. Williams, A. Bainbridge, K. Crane  
and T. H. van Andel (1979): Submarine  
thermal springs on the galapagos rift.  
*Science*, **203**, 1073-1083.
- Eigen, M. and R. Winkler-Oswatitsch (1981):  
Transfer-RNA: an early gene?  
*Naturwissenschaften*, **68**, 282-292.
- Gilbert, W. (1986): The RNA world. *Nature*, **319**,  
618.
- Ikehara, K., F. Amada, S. Yoshida, Y. Mikata and  
A. Tanaka (1996): A possible origin of newly-  
born bacterial genes: significance of GC-rich  
nonstop frame on antisense strand. *Nucl.  
Acids Res.*, **24**, 4249-4255.
- 池原健二 (1998): 「遺伝暗号の起源と進化(新説  
SNS仮説に基づいて)」*生物科学*, **50**, 44-  
54.
- Ikehara, K. (1998): A Possible evolutionary  
pathway of the genetic code deduced from  
the SNS hypothesis. *Viva Origino*, **26**, 311-  
320.
- Ikehara, K. and S. Yoshida (1998): SNS hypothesis  
on the origin of the genetic code. *Viva  
Origino*, **26**, 301-310.
- 池原健二 (1999): 「生命の起源についての RNA  
ワールド仮説は正しいか? (生命は蛋白質  
ワールドから生まれた!)」*生物科学*, **51**,  
43-53.
- Ikehara, K. (2002): Origins of gene, genetic code,  
protein and life: comprehensive view of life  
systems from a GNC-SNS primitive genetic  
code hypothesis. *J. Biosci.*, **27**, 165-186 (a  
modified English version of the paper  
appeared in *Viva Origino*, Vol. 29, 66-85  
(2001) K. Ikehara).
- Ikehara, K., Y. Omori, R. Arai and A. Hirose  
(2002): A novel theory on the origin of the  
genetic code: a GNC-SNS hypothesis. *J. Mol.  
Evol.*, **54**, 530-538.
- Ikehara, K. (2005): Possible steps to the  
emergence of life: the [GADV]-protein world  
hypothesis. *Chem. Record*, **5**, 107-118.
- 池原健二 (2006): 「GADV仮説 - 生命起源を問  
い直す -」京都大学学術出版会
- 池原健二 (2009): タンパク質の0次構造と生命  
の起原 (Protein 0<sup>th</sup>-order Structures and the  
Origin of Life) *Viva Origino*, **37**, 47-51.
- Ikehara, K. (2009): Pseudo-replication of [GADV]-

- proteins and origin of life, *Int. J. Mol. Sci.*, **10**, 1525–1537.
- Ikehara, K. (2012): [GADV]-protein world Hypothesis on the origin of life. “Genesis: In the beginning: precursors of life, chemical models and early biological evolution”. Seckbach, J. (ed.) Springer, pp. 107–122.
- Ikehara, K. (2014a): Protein ordered sequences are formed by random joining of amino acids in protein 0<sup>th</sup>-order structure, followed by evolutionary process. *Orig. Life Evol. Biosph.*, **44**, 279–281.
- Ikehara, K. (2014b): [GADV]-protein world hypothesis on the origin of life. *Orig. Life Evol. Biosph.*, **44**, 299–302.
- Ikehara, K. (2016): Evolutionary steps in the emergence of life deduced from the bottom-up approach and GADV hypothesis (top-down approach). *Life (Basel)*, **6**, 6. <https://doi.org/10.3390/life6010006>
- Ikehara, K. (2017) : GADV-protein: an alternative to RNA in the origin of life. Preprints (Basel), doi:10.20944/preprints201712.0170.v1.
- Ikehara, K. (2018): Life emerged as the “protein/metabolism-first” theory expects. Preprints (Basel), doi: 10.20944/preprints201811.0620.v1.
- Ikehara, K. (2019): The origin of tRNA deduced from *Pseudomonas aeruginosa* 5' anticodon-stem sequence -anticodon-stem loop hypothesis-. *Orig. Life Evol. Biosph.*, **49**, 61–75. doi: 10.1007/s11084-019-09573-w
- Luisi, P. L. (2014): A new start from ground zero? *Orig. Life Evol. Biosph.*, **44**, 303–306.
- Miller, S. L. and L. E. Orgel (1974): “The origins of life on the Earth”, Prentis-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, U.S.A.
- Oba, T., J. Fukushima, M. Maruyama, R. Iwamoto and K. Ikehara (2005): Catalytic activities of [GADV]-peptides: formation and establishment of [GADV]-protein world for the emergence of life. *Orig. Life Evol., Biosph.*, **35**, 447–460.
- Ohno, S. (1970): “Evolution by gene duplication”; Springer Heiderberg.
- Oró, J., T. Mills and A. Lazcano (1992): Comets and the formation of biochemical compounds on the primitive Earth—a review. *Orig. Life Evol. Biosph.*, **21**, 267–77.
- Trifonov, E. N. (2000): Consensus temporal order of amino acids and evolution of the triplet code. *Gene*, **261**, 139–151.