



Title	人工Host-Parasiteモデルで現れた振動と進化のダイナミクス
Author(s)	番所, 洋輔
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34581
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

〔 題 名 〕

人工Host-Parasiteモデルで現れた振動と進化のダイナミクス

学位申請者 番所 洋輔

宿主（ホスト）と寄生体（パラサイト）の関係は生物界の様々な階層に見ることができる。細胞の自己複製機構を用いて増殖するウイルス、動物の消化器内で栄養を搾取する寄生虫、別種のアリを奴隷として使役するサムライアリのような種など、例を挙げれば枚挙に暇がない。生物界に無数に存在するパラサイトであるが、これらパラサイトに共通しているのは、ホストの一部あるいはホストがエネルギーを消費して得た資源を一方的に収奪して自らの増殖に利用することである。その結果、ホストの増殖効率が低下し、場合によっては死に至る。ただし、ホスト側も免疫機構のような防御システムを備えている場合が多く、パラサイトの出現がすぐにホストの壊滅をもたらすわけではない。

一方、生命の起源になりうるような、免疫機構も複雑な反応ネットワークも持たない単純な自己複製反応系ではパラサイトの出現によってホストの自己複製系が直ちに破綻してしまうことが理論的に示されている。植物に感染するウイロイドや人工自己複製分子の研究における” Spiegelman Monster” と呼ばれるRNA断片が数100塩基程度の単純な構造の塩基配列であってもパラサイトとして機能することから、生命の起源のごく初期の段階からパラサイトが存在していた可能性が高い。生命の起源において偶然に自己複製能力を持った分子が出現したとしても、寄生体分子の出現によって直ちに駆逐されてしまうのではないかと寄生体が存在しても宿主が複製を続けるためにはどのような条件が必要なのだろうか？そこで、本研究では、ホスト-パラサイト系は実はごく簡単な条件を設けることで持続可能となり、しかもホストとパラサイトの数の変化は振動ダイナミクスを示すことを簡単な実験モデルを用いて論証する。

ホスト-パラサイト系のモデルとして、RNA自己複製反応系を用いた。この反応系にはホスト RNAとパラサイト RNAという2つの役者が登場する。ホスト RNA上にはRNA複製酵素がコードされており、無細胞翻訳系中でRNA複製酵素を翻訳する。ホストはこのRNA複製酵素を用いて自身を増幅する。一方、パラサイト RNAはRNA複製酵素をコードせず、ホストから翻訳されたRNA複製酵素を収奪して自身を増幅する。この反応を数マイクロリットル程度のスケールで行うと、パラサイトによる阻害により、ホストの増殖が起こらなくなってしまう。私はこのRNA自己複製反応を数フェムトリットル程度のたくさんの微小水滴に区画化して行くと、パラサイトの増幅が抑えられ、ホストの増幅が向上することを見出した。これは、区画化を行うことにより、パラサイトが一部の水滴に閉じ込められ、その他の水滴内ではパラサイトの阻害を受けずにホストが増幅したからであった。また、水滴の体積が小さいほどホストの増幅もよく起こるといふ体積依存性も見出した。

次に、このような区画化条件で、外部から連続的に基質を供給して、RNA自己複製反応を経代した。このとき、基質のみを含む水滴が反応後の水滴と融合、分裂するため、ホストとパラサイトの濃度の希釈が起こる。このような経代実験を行ったところ、ホストとパラサイトはその濃度を振動させながら共存し続けることが分かった。この振動の様子はホストの振動に少し遅れてパラサイトの振動が起こるといふ、Lotka-Volterra方程式で記述されるような捕食者被食者ダイナミクスを示した。これは、希釈によりパラサイトが1区画あたり1分子以下の濃度まで希釈され、区画化によりホストがパラサイトの阻害を受けずに増幅できたからであった。実際に区画化の効果を想定して経代実験のシミュレーションを行うと、ホストとパラサイトの振動が見られた。

しかし、経代実験を続けていくと、シミュレーションでは見られなかった挙動を示し始めた。まず、パラサイト濃度が高い状況下でもホストの増幅が起こるようになった。このときのホストをクローン化し、配列解析と活性測定を行ったところ、ホストの配列が変化し、かつホストとRNA複製酵素の親和性がパラサイトとRNA複製酵素のものとは比べて上昇していることが確認された。うえつぎを経る毎にRNA複製酵素のエラーにより変異が蓄積し、パラサイト存在下でも増幅可能なホストが選択されたためであると考えられる。さらに経代実験の後半になると、パラサイトの濃度が低い状況下でもホストの増幅がおこらなくなった。ホストの配列解析をおこなったところ、今度はホストの中にRNA複

製酵素のコーディング領域に大規模な欠損やフレームシフトを含むものが高頻度で見られるようになった。このようなホストは活性をもったRNA複製酵素を自身から翻訳できないため、他のホストから翻訳されたRNA複製酵素を用いて増幅していると考えられる。つまり、ホストの中からパラサイトのように振る舞うものが出現したといえる。

以上より経代実験中に起こったホストの変化をまとめると、まず、ホストとパラサイトは「区画化」と「希釈」という簡単な2条件を与えることにより、振動しながら共存し続けた。次に、パラサイト存在下でも増幅できるものがホストの中に現れ、その結果、ホストが高濃度を保ったまま振動しつづけた。さらにその後、ホストの中にまるでパラサイトのようなものが出現し、その結果、ホスト濃度が自ら下がった。以上より、本研究では細胞状の区画と内容物の希釈さえ起これば、寄生体と共存しつつ宿主の自己複製反応は持続し得たことが実験的に示された。RNA自己複製反応系以外の単純な宿主と寄生体の系においても、区画と希釈の効果さえあれば宿主と寄生体が振動しながら共存し続けることができると考えられる。そして寄生体との共存と競争を続けた結果、寄生体に強い宿主が選択されてくる。しかし、宿主が高濃度で経代されるようになると、宿主から新たな”寄生体”が出現する。つまり、生命の起源となりえたような単純な反応系であっても、宿主と寄生体は共存し続けることができるが、宿主の寄生耐性獲得と宿主からの新たな寄生体の出現といういちごっこが延々と繰り返されるのではないかと考えられる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ()		番 所 洋 輔 ()	
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	四方哲也
	副 査	教授	難波啓一
	副 査	教授	平岡泰
	副査	招聘教授	古澤力
論文審査の結果の要旨			
<p>生命の起源と考えられる単純な自己複製反応は、パラサイト性の分子が出現することにより持続不可能となることが理論的に知られている。本論文では、申請者の所属研究室で用いられてきたRNA自己複製反応系を利用することにより、パラサイトと遺伝子の自己複製反応の持続性について実験的に検証を行うことに成功している。本論文の成果は以下の3つである。</p> <p>1つは、RNA自己複製反応は「区画化」と「希釈」の2条件下で継代することにより、パラサイト存在下においても持続可能となることを実験的に示した点である。パラサイトの区画化が単純な遺伝子自己複製に必要であることはEigenによって理論的に提唱されてきたが、長らく実例は示されてこなかった。本論文ではwater-in-oilエマルションによってRNA自己複製反応を区画化した際にパラサイトの増幅が抑えられ、ホストの増幅が向上することが示された。これはおそらく、パラサイトに対して区画化が有効な手段であることを実験的に示した最初の例である。さらに、区画化を行いながら外部から新たな基質を供給、既存の内容物を希釈することにより、ホストとパラサイト両者とも増減を繰り返しながら共存し続けることが示された。この結果は、生命の起源において区画と希釈の2条件さえあればパラサイト存在下でも自己複製系は存続しえたことを示唆している。</p> <p>2つは、ホストとパラサイト共存下で両者の濃度変化が振動することを示した点である。これはパラサイトが過剰となることによってホストとパラサイト両者ともに増幅できずに希釈される段階と区画化によってパラサイトの阻害を脱してホストが増幅する段階、ホストの増加に応じてパラサイトの増幅がおこる段階の3つの段階が繰り返されるためである。つまり、区画と希釈によってホストとパラサイトの共存にとどまらず、振動現象が生み出されることも明らかとなった。さらに実験結果に加えて理論的な考察により、RNA自己複製反応以外の自己複製系でも同様の振動が起こりうることも示唆されている。</p> <p>3つはホストとパラサイト共存下でのホストの進化の方向性を明らかにした点である。パラサイトとの共存を経たホスト集団内には、やがてパラサイトよりもホストを選択的に増幅する複製酵素を作るものが生じる。これらの進化型ホストによってホスト集団全体の濃度が向上する。さらに継代実験を続けると、自身は機能を持つ複製酵素を作らずに他のホストが作る複製酵素依存して増幅するものが生じた。これはホストから新たなパラサイトが生じたことと捉えることができる。ホストとパラサイトの系においては、このパラサイト耐性の獲得と新たなパラサイトの出現という一連の過程を経てホストが進化を繰り返していくことが示唆された。</p> <p>以上の興味深い結果は、単純な自己複製反応系が生命の起源となった説およびそのための条件を議論する際に貴重な実験的根拠となることが考えられる。そして、これらの結果は申請者の実験計画と着眼点の独創性がもたらしたものであるといえる。よって、本論文および申請者は博士の学位を授与するに値するものであると考える。</p>			