

# バイオミディア

## 進化は長い目で見て

秀瀬 涼太

生命進化の探究において、比較形態学や Carl Woese の3ドメイン説<sup>1)</sup>に代表される分子遺伝学などの観点から進化の足跡を辿ることが定石であろう。これに対して、Lenskiらは1988年より大腸菌の継代培養を繰り返して(2015年時点では50,000世代を超える)、実験進化学的手法により代謝系やその制御系がどのように変化し進化するのかを調べている<sup>2)</sup>。彼らは、遺伝的に同質の大腸菌を12のフラスコに分けて、グルコース量を制限した培地でそれぞれ独立して培養を行っている。この系の培地にはクエン酸が豊富に含まれているが、大腸菌は好気条件下ではクエン酸を取り込むトランスポーターが発現しないため、炭素源としては利用できない。しかし、継代培養開始から15年後(31,000回継代培養後)にクエン酸含有グルコース制限培地で好氣的にクエン酸も資化できるようになった細胞群が一つのフラスコで偶然に発生した。ゲノムDNA配列解析により、クエン酸の取り込みに関わるトランスポーターをコードする遺伝子周辺の構造が変化していた<sup>3)</sup>。つまり、クエン酸の資化能獲得は、新規経路に関わる新規遺伝子の獲得ではなく、既存の細胞機能の改変に依存した結果であった。この結果で重要なことは、突然変異処理を施さない方法でも、ある特定の環境に順応するために“生育する機会”さえ与えれば、徐々に既存の発現制御系を変えて生き延びることができることを示している。

一方、非天然アミノ酸をタンパク質に導入する大腸菌の作出も継代培養が可能にしている<sup>4)</sup>。Budidaらのグループは、トリプトファン生合成遺伝子群を欠失し、*Salmonella typhimurium*由来トリプトファン合成酵素(本酵素はインドールやそのアナログβ-thieno-[3,2-b]pyrrole ([3,2]Tp)を基質にでき、それぞれトリプトファンや1-β-(thieno[3,2-b]pyrrolyl)alanine ([3,2]Tpa)を生成

する反応を触媒する)を発現する大腸菌を作製し、本菌をインドールと[3,2]Tpを加えた最小培地で継代培養した(図1)。トリプトファンと[3,2]Tpaを培地に添加した系を用いない理由は、これらの取り込みに関わるトランスポーターのトリプトファンを優先的に取り込む変異を誘発させないためである。一方、インドールや[3,2]Tpは受動拡散で細胞膜を通ることで大腸菌内に取り込まれる。初期の培養では、[3,2]Tpのみでは大腸菌は生育できず、インドールを培地に添加することで生育した。その後、[3,2]Tpの濃度を一定にして、徐々にインドールの濃度を下げて大腸菌を継代培養したところ、106回目(164日目)の継代培養で[3,2]Tpのみを含む培地で生育する大腸菌が発生した。プロテオーム解析によって、[3,2]Tpaがトリプトファンの代わりにタンパク質に導入されていた。これらの結果は、トリプトファンをコードするコドンTGGが[3,2]Tp-tRNAによって“Recoded”され、[3,2]Tpaが生体内で機能できるよう進化したことを示している。

特定の地域に長く住む人種は、その環境に適応するために他の地域に住む人種にはみられない特徴的な生理機能を備えていることは周知であろう。たとえば、地中海沿岸域に多い鎌状赤血球症やグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症をもつ人種は、同域に多く蔓延するマラリア原虫に対して抵抗性を有する。また、アンデスの高所住民は「ヘモグロビン量増加方式」、チベットの高所住民は「血流増加方式」により、低酸素環境に適応している<sup>5)</sup>。これらの適応は、対応する特定の遺伝子の変異による結果である。これは、大腸菌を用いた継代培養と同様に“ある特定の環境に順応するため”のヒトの適応と進化の例である。Darwinは「自然選択とは、ある環境下において生物個体にとって有利な変異が保存され、不利な変異が棄却されることである。」と述べている。我々が望む形質をもつ生物を創出するために、無理に人為的な手を加えず長い目で見て彼らの才能に委ねてみるのも悪くないのかもしれない。

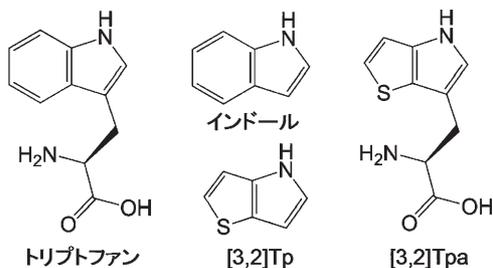


図1. トリプトファン、インドールおよびそのアナログ

- 1) Woese, C. O. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 4576 (1990).
- 2) Turner, C. B. *et al.*: *Plos ONE*, **10**, e0142050 (2015).
- 3) Blount, Z. D. *et al.*: *Nature*, **489**, 513 (2012).
- 4) Hoesl, M. G. *et al.*: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **54**, 10030 (2015).
- 5) 奥宮清人ら：ヒマラヤ学誌, **14**, 9 (2013).