

A THING THAT SEPARATES LIFE FROM NON-LIFE — IT'S ENANTIOSELECTIVITY

AKIHIKO SHIMADA

SUSTAINABLE ENVIRONMENTAL STUDIES, GRADUATE SCHOOL OF LIFE AND ENVIRONMENTAL SCIENCES, UNIVERSITY OF TSUKUBA, TSUKUBA, IBARAKI 305-8572, JAPAN

EMAIL:ASHIMADA@ENVR.TSUKUBA.AC.JP

(Received: September 24, 2016 Acceted: May 19, 2017)

Abstract

So-called chiral breaking problem on biological amino acids has intrigued many scientists for hundreds of years, but there has been no general consensus as yet. Racemization pressure is overwhelmingly powerful even in contemporary homochiral biological environment, not to speak of early global environment. It was essential for birth of life to escape from racemic world. Life could not say goodbye to non-life forever until a mechanism of enantioselectivity, which made exclusive choice of enantiomeric type, was established in an automated way by abiotic process. Author proposes it should be a basic principle that separates life from non-life.

Keywords: ホモキラリティーの起原、D-アミノ酸、酵素立体選択性

生命と無生命を分けるもの
—それはエナンチオセレクトィビティー—
島田秋彦
筑波大学・生命環境系・持続環境学専攻
〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1

1. はじめに

いわゆるアミノ酸の対称性の崩壊はパスツール以来 150 年以上にわたって多くの研究者の興味を惹いてきたが、その解決はいまだになされていない。ここでは、ホモキラリティーの起原問題を考えることによって立体選択性のメカニズムを確立後、初めて無生命と生命を分けることが可能になったということを提案したい。

2. 身近に感じられるホモキラリティー

生命体という一個の個体を順に分解していくと器官→組織→細胞へと進み、さらに細かく分解すると細胞膜や核、ミトコンドリアのような細胞内小器官からリボソームとか微小管のような微細構造に達す。さらに小さく分けると、行き着くところはいろいろな高分子物質ということになる。この段階で、生命とは高度に組織化された巨大な分子集合体といえる。生命活動を維持する高分子物質のなかで特に重要なものはタンパク質と核酸である。タンパク質はL-アミノ酸が脱水縮重合した構造を、核酸はD-糖を含むデオキシリボヌク

レオチド及びヌクレオチドの脱水縮重合した構造をもつ。それらは、特有でかつ精密な立体構造をもつ。例えば、酵素タンパク質を構成するアミノ酸は一定の配列を持ち、アミノ酸残基間での水素結合により右巻きの α -ヘリックス構造、 β -シート構造をとる。さらに疎水結合、S-S結合、イオン結合などにより折りたたまれた高次構造を形成し酵素活性を発現する。酵素は基質と反応し触媒反応を進行させるが、この精緻な立体構造が少しでも変化すると、とたんに基質と反応しなくなる。酵素周囲の環境、たとえば水溶液のpHの僅かな変化が酵素タンパク質表面の電荷を変え、それに応じて立体構造が微妙に変わり酵素活性の低下をきたす。このように酵素が反応するには最適な環境が要求されることを示している。そして、この最適環境下においてはじめて酵素はそれ特有の基質特異性と立体特異性を示すことができる。後者の酵素の立体特異性は、特に生体高分子の超精密な立体構造を正確に作り上げるために絶対的に必要とされるメカニズムである。というのも、それを構成する分子、つまりアミノ酸や糖の光学異性体型がバラバラだと秩序正しい三次構造を構築することができないからである。例えば、タンパク質の α -ラセン構造、 β -シート構造、DNAの二重らせん構造の高次構造を構築することができる根本的原因は、L-アミノ酸やD-デオキシリボースの構成分子にあり、それらの構成分子が高分子分子間内で規則正しく水素結合を形成することにある。超精密な高次構造を構築する際の部品として使うアミノ酸と糖がホモキラルでなければそのような構造は作れないのである。そして、ホモキラルなL-アミノ酸とD-糖から合成された結果である酵素タンパク質と核酸の反応の場もまたホモキラルなものになるのである。これが結果として立体特異性ということになるのである。それゆえ、酵素反応において光学活性をもつ基質分子間で明らかに反応に差異があるのは、その立体特異性のためである。最も著しい例では、サリドマイドの薬理作用がある。サリドマイドには不斉炭素が一つあるのでR体とS体の光学異性体が生じる。R体には鎮静作用というプラスの効果があるというのに、S体にはアザラシ肢症を引き起こす催奇性というR型とはまるで逆のともない性質がある。このことに気づかずラセミ体を市販してしまったのが後に大きな悲劇を呼ぶことになった（その後の研究で、R体も体内でS体にラセミ化を起こすことがわかった）[1]。

立体構造の差異による作用の違いはアミノ酸でも身近に体験することができる。肉や野菜など、あらゆる食品には遊離のアミノ酸が含まれている。多量に含まれているアミノ酸の例では、コンブにはグルタミン酸、アスパラギン酸、プロリンが、魚や鯉節にはヒスチジン、カニ、イカ、ウニにはアラニン、グリシン、セリン、プロリンなどがある。アミノ酸はそれぞれ独特の味をもっており単独あるいは各種組み合わせで食品の風味を作り上げている[2]。ヒトの必須アミノ酸(スレオニン、メチオニン、ロイシン、バリン、イソロイシン、フェニールアラニン、リジン、トリプトファン)のL体はトレオニンが甘味を呈する以外は苦く感じる。また、非必須のアミノ酸は一般に甘味とうま味をもって、たとえばL-グルタミン酸はうま味と酸味をもつ。アミノ酸の味はまた光学異性体の型でも異なる。実際に、19種類のD体とL体の生体アミノ酸を嘗めてみると良い。不斉炭素を持たないグリシンは最も構造が簡単だが、その名称が示すように甘い味を呈する。苦味を有するL-バリン、L-ロイシンの対掌体であるD体はL体に比べてかなり強い甘味をもつ。フェニールアラニン、チロシン、トリプトファンなどの芳香族アミノ酸ではL体は苦味あるいは無味であるが、そのD体は一般に強い甘味をもつ。特にL-トリプトファンは無味であるにも関わらず、D-トリプトファンはなんとショ糖の35倍もの甘さを持つ。D-メチオニンは無味だけれども、一般の他の中性 α -アミノ酸はD体が甘くL体が苦い。プロリンのようなイミノ酸では酸性アミノ酸と同様にL体が甘くD体はほとんど無味である。調味料に使われる酸性アミノ酸ではL体にうまみがある。面白いことにD-アスパラギン酸はあまみはないのに、その β -アミド体であるD-アスパラギンは中性アミノ酸と同様に甘味をもつ。一般にアミノ酸はL体よりもD体の方が呈味を示す。そのため香辛料料理や発酵食品のように一種独特の風味を持つ料理にはD-アミノ酸の利用は不可欠である。

上で述べたようにうま味や甘味あるいは苦味へと変化する原因はアミノ酸の立体的構造の違いに依る。余談だが、甘味の感度に種間差異があるという。南米パラグアイの原住民が茶や食品に甘味をつけるのに用いてきたキク科の多年草の葉に含まれるステビアや人口甘味料のアスパルテムは、サルやヒトで強い甘味を感じるがラットではまったく甘味を感じない。砂糖の3000倍甘いアフリカ原産の植物(*Dioscoreophyllum cumminsii*, DIELS)から抽出された95個のアミノ酸からなるタンパク質モノネリンはカニクイザル等の旧世界ザルは甘味を感じるが、新世界ザルでは甘味を感じない。

甘味に限らず酸味・鹹味・苦味の味覚は、分子と種特異的な味覚レセプターとの親和性の大小で決まり両者の関係は丁度、ホスト・ゲストの関係で説明することができる。したがって、鏡像関係にあるD体とL体は不斉炭素に結合している残基の空間的配置に差異があるのだから、味覚レセプターとの親和性にも両光学異性体間で差異が生じることになって結果的に味覚の差を感じることができるのである。つまり、その差を感じることが

できるのは、我々の舌にある味覚細胞のレセプターの構造自体がキアラルな場であるので、L体とD体に対して異なる相互作用をすることができるからである。L-アミノ酸の側鎖をA、B、C、D、鏡像的にそれに対応するD-アミノ酸の側鎖をそれぞれA、B、C'、Dとすると、L-アミノ酸の側鎖A、B、Cはレセプターの α 、 β 、 γ 部位に結合して味覚を生じるとすると、D-アミノ酸の場合はAとBは α と β に結合できるがC'は γ の部位と結合できなくなる。するとなんの味覚も生じないとか全く異なる別の味がするということが起きるのである。Pasteurが1858年に酵母菌はd-酒石酸を発酵してすべて使い切ることがl-酒石酸は代謝されず残存することを見つけて以来[3]、Van't HoffとLe Bellはそれぞれ独立に炭素の四面体構造理論を展開した[4]。これに基づけば、十分ではないにしても酵素の立体特異性は三点相互作用で説明できる場合が多いだろう。生体関連物質の生理活性を考える場合、光学異性体を無視してきたことが多かったが、サリドマイド事件以降それを意識せずに研究を進めることは困難になった。

3. 最初の光学異性体タイプ

光学異性体に対する生理作用の差は、生体分子自身の立体構造の差から生じるものであることは十分理解できる。しかしまた同時にいえることは、受け手側の生命体自身も片手構造を持つからそれを区別認識できるといえる。その意味で、生命体自身もホモキアラルな反応場であると云える。ここで湧き上がる疑問は、「生命体はなぜホモキアラルな分子で構成されなければいけないのか」という点と「生体構成物質としてなぜアミノ酸はL体が、糖はD体でなければならなかったのだろうか」という問題である。

最初の問題に関してはおもに二つの観点から比較的容易に答えることができる。一つは、ポリペプチドの合成効率という点である。L-アミノ酸とその対掌体のD-アミノ酸は物理的・化学的に同じである。そこで、L-およびD-アミノ酸1個づつから合成されたジペプチドを考えてみるとことにしよう。L-L体とD-D体は互いに鏡像体の関係にあるので物理的・化学的性質は同じである。L-D体とD-L体も同様に鏡像体の関係にあるのでその性質は等しい。しかし、前者のグループ(L-L、D-D)と後者のグループ(L-D、D-L)は単なるジアステレオマーの関係にあるというだけで、その物理的・化学的性質はちがうので互いに異なる分子といえる。つまり、2対の鏡像体と4種のジアステレオマーの関係ができることになる。1種類のDL-アミノ酸からジペプチドを合成したとき4種の光学異性体の混和物ができるわけだから、トリペプチド、テトラペプチド、ペンタペプチド...とアミノ酸が増加するとそれにつれて光学異性体の数は8、16、32...と幾何級数的に増大する。もし1種類のラセミアミノ酸から100個のアミノ酸残基からなるポリペプチドを人工的に合成する場合を考えてみよう。その組合せの数は 2^{100} 通りとなりその中から正しい1本のL-ポリペプチドを選ぶことになる。19

種類の不斉炭素を持つ生体アミノ酸+グリシンで考えれば $(20+19)^{100}=39^{100}\approx 10^{160}$ でその数は天文学的な数字になる。一方、アミノ酸の光学異性体型がLかDの一種類であれば、100個のアミノ酸から生成したポリペプチドの組み合わせの数は、 $20^{100}\approx 10^{131}$ となり先の値に比べて $1/10^{29}$ でぐんと減らせる。この結果からわかるように、アミノ酸100個からなるL-ポリペプチドを人為的に作らせるならラセミアミノ酸を使うのではなくアミノ酸をL体だけにしてから合成させるのが効率的だ。原始生命体もきっと同じようにやったはずである。かつてPasteurは宇宙には対称性を壊す圧力のようなものがあると考えていた。現在ではそれは信じられていないが、高度組織化への自動運動性、つまり物質はより合理性を持った方向に進化するという点に異論はないと思う。この宇宙で種々の素粒子が生まれ、異なる素粒子は互いに離合集散を繰り返し、やがて原子核が生まれ次いで元素ができた。さらに元素はまたしても互いに離合集散を繰り返して分子を生みだし、いろいろな有機分子を作り出していった。そして、化学進化が可能になるまでに至りついに生命が誕生した。宇宙が生み出した物質は、物質の進化という概念で統一的に捉えることができるはずである。生命体のみならず物質系は自然に存在する条件下で組織化のレベルを上げることにより、新しい性質または機能を生み出していく。物質がより高度な組織化を目指す過程は宇宙の始まりから進行しており、究極的に極めて高度に組織化された物質系、すなわち自己保存可能な動的安定系で且つ自己増殖できる生命体を生んだのである。もちろん、この間には適切な温度や水分、還元大気を持続性というような生命誕生のための良好な環境条件に恵まれていたとは言うまでもない。かつて火星は地球と同じく水に恵まれていたという。しかし水は35億年前に消滅し今は見る影もない[5]。火星と比べてあまりにも好条件が整っていたとはいえ、この物質系が獲得した自己保存と自己増殖の驚くべき特長こそ生命体が示すところの最も生命らしい現象といえよう。このようにして誕生した原始生命体は、地球環境を最大限に活用してというよりも自ら積極的に適応化して生物進化を自発的に行い、より高度に組織化された新生命体の創生というレベルアップを行い進化を押し進めていった。そして進化は今なお続いている。地球上の生物進化の頂点にある人類は、137億年前に始まる宇宙の素粒子の進化、元素の進化、化学進化および生物進化を経て物質の進化としては最高度の精密性を持った組織を体現した歴史的な存在とみなさなければならぬ。

上の考えに基づくと、物質から生命が生まれる必須条件として物質の高度な組織化がキーワードになる。例えば、高次構造をもつポリアミノ酸や核酸とこれら高分子を構成する基本部品であるL-アミノ酸とD-糖の関係を考察してみよう。これまでみてきたように構成分子をL-アミノ酸またはD-糖に統一することによって、より組織化された高分子物質系を形成することができた。もしL-アミノ酸で構成された α -ヘリックスに少

数のD-アミノ酸が入るとその構造が形成しにくくなるということが知られている[6]。またポリアミノ酸を構成する分子がL体とD体の混合物であれば、それは無数の異なる光学異性体の混合物となり、これらを利用して高度に且つ精密に組織化された系を構成することは不可能である。生命体は極めて高度に組織化された構造物であるので、このような系を形成するためには部品に相当する光学異性体分子の規格を極めて厳格に統一しておくことが重要な戦略となる。ひょっとしたら、いくらかの人はD、L体のラセミ混合物であっても高度な系を構築することができるかと考えられぬ。確かにラセミ体を原料としても高度に組織化された系を作ることができるが、そのためにはD体とL体を認識・分別し、この二つの部品を適材適所に送り届けて高分子を合成するという極めて高度な仕組みが必要となる。現在の生物では、そのようなD、L体を使い分けるような高度な系は酵素が担っているが、現在の酵素が以前であった化学進化の時代を考えたとき、これまでの文脈に従うと未だ無生命なのか生命かわからない混沌とした化学進化時代といえども、そのようなシステムが構築されていなければ生命への道は閉ざされたも同然であったと言える。果たしてその構築は可能であったらうか？この問題は、化学的観点で考えた場合と酵素学的観点で考えた場合では意見を異にするところである。まず、化学的観点から考えれば、そのような系が無生物的に発生したと考えることは、あらゆる意味で困難な過程で非現実的であると考えられる。むしろ、前もって生体を構成する部品をLまたはD体に規格化しておくことが、超精密な生体高分子を構築する戦略上、より容易な道であると結論するはずである。しかしながら、酵素学的観点から見れば、D体とL体を選択できる仕組みさえあればそれが酵素のような巨大なペプチドであろうが10個くらいのアミノ酸からなる短いオリゴペプチドであろうが問題はない。それゆえ、環境中にD体とL体がラセミックに混在していても何ら問題はないと考えるだろう。前者は生命誕生以前にホモキアラルな世界が既に誕生したと考え、後者はラセミックな混沌とした状態から生命が生まれたと考えているので、両者の立場の溝を埋めることは困難である。はっきり言えることは、ホモキアラルな構造が無ければ高度に組織化された系は構築できないということであり、生命体自身もホモキアラルな存在であるが故に、その構成分子もホモキアラルでなければならないということである。ホモキアラルかそうでないか、これこそが生命体か無生命体かということになる。言い換えれば、生命と無生命の分岐点はD体とL体を区別する実体が出現したときである。

4. ホモキラリティーの起原問題はこの一点に集約される

次の問題は難問である。すなわち、なぜにL-アミノ酸とD-糖が選ばれたのか？という疑問に答えることは現在の知識では不可能である。物理化学の教えるところでは、L体とD体は鏡像関係

以外全く同じ性質をもっていることになっているので、原始生命体のタンパク質がL-アミノ酸で構成されてもD-アミノ酸であってもなんら差支えない。しかし、これが高度な組織をもったものになると話が違ってくる。例えば、次のようなことを考えてほしい。近い将来、人類は宇宙に飛び立って他の惑星に行くようになるであろう。そこで、ある惑星に降りたときそこで生物を見つけたとしよう。その星の生物を調べると形態的にも機能的にも全く同じであるのにアミノ酸はD-アミノ酸が優占していた。つまり地球生物とは逆の対掌体で構成されていた場合を想定してみよう。人類とその惑星の生命体は互いに独立に進化の道を歩んだ結果、地球ではL-アミノ酸生物、その星ではD-アミノ酸生物が生まれたというわけである。こういう場合、地球はL-世界にL-生物が住み、その星にはD-世界にD-生物が住んでいるといえる。そこで、L-人間がD-世界のD-人間と接触したらどうなることになるのであろうか。若いL-男とD-女は出会った瞬間、すぐに恋に落ち愛を囁き合い愛し合うだろう。そんなに仲の良い2人はやがて結婚することになるだろう。だが、Fig.1にあるように悲劇はそのあとに起きる。まず、D-世界のD-食物はL-男には何の栄養的価値を持たないので、いくら腹一杯食べても徐々にやせ衰えてゆきやがて栄養失調で死を迎えることとなるだろう。L-男がなんらかの拍子に病気になってしまったら大変だ。というもD-世界の薬はL-男にはまったく効かないからである、否、それどころか場合によっては毒になるかもしれない。こんなことが目の前で起こっても、D-女はそれを指をくわえてただただ見てるだけしかできない。ここをどうにかこうにか乗り越えたとしても問題は山積みである。何と云ってもL-男の精子とD-女の卵子は受精不適合である。たとえ、受精が奇跡的にできて卵割に進み胚まで形成できたとしても胎児までうまく成長できなくて結果的に流産ということで終わるだろう。悲劇はこれだけにとどまらない。D-世界の病原菌はL-生物には全く作用しないので、L-生物にとってのD-世界は無菌室のようなものになる。もし食糧の問題が解決されたとすれば、D-世界にいるL-生物は老衰かガンぐらいでしか死なないことになる。D-生物が致命的な病気で苦しんでいても、L-生物はピンピンしているということになる。L-生物は元気なものだから重病のD-生物を絶滅させることは容易である。これはもうD-生物にとってL-生物はD-世界を破滅させる疫病神以外の何者でもないに見えるはずである。結論はL-生物とD-生物の邂逅は不幸な結末を迎えるアポカリプスのようなものである。このように、分子レベルではL-分子とD-分子は物理化学的に同等だが、高度に組織化された生物のレベルになるとまるで水と油の関係のようなものになる。現在の知識レベルでは、単量体のL-アミノ酸とD-アミノ酸は旋光度以外の点で見つけることはできないが、それらが生命体のように高度に組織化されたものと較べるとき、その影響度は後者の方が遥かに深刻である。

これまで光学異性体を認識する手段として、単量体分子のレベルでは旋光度で、単量体分子がより巨大に組織化された酵素タンパク質ではそれのもつ特有の活性パターンで区別していた。アミノ酸のうちなぜD体を排除してL体を生物が選択したのか大なる謎だが、この疑問に答えるためには単量体と高分子のポリペプチドの間を結ぶ新しい法則・概念が必要である。例えば、L-アミノ酸やD-アミノ酸のような単分子レベルでは差異を見つけるのは難しいが、高度に組織化されたポリペプチドではD系よりL系が安定的かつ持続的発展性がある（このことは物理化学の常識に反するが）というような実験的事実を見つけることが、すなわちホモキラリティーの起原の問題を解決するという事となるのである。その結果、L-生物の発生は必然ということになるし、L系とD系が全く等しいのならL-生物の発生は偶然ということになるのである。

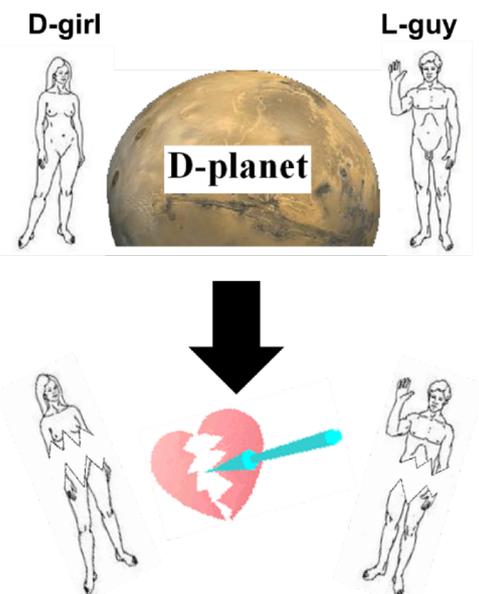


Fig. 1 D-女とL-男の恋愛は残酷な結果に終わる

生命の起原研究とは現在の生物が辿って来た壮大な歴史ドラマのスタートラインを見つけることである。しかし同時に、それもまた歴史的過程の一場面であることにすぎないことを考えれば、それに先行する一連の歴史過程が存在するはずである。それがまさしく物質の進化としての化学進化であり、そのモデル実験によりいろいろ生物有機化合物が人為的に生成可能であるということを実証してきた。特にアミノ酸は比較的容易に生成する[7]。しかし、多くの生物有機化合物が生成するだけでは十分でない。なぜなら化学的に合成された生物有機化合物（例えばアミノ酸）は、特殊な触媒とか不斉な反応場を提供しない限りラセミ体が産生されるので、上で検討したようにラセミ体の状態である特定の構造をもった高分子物質ま

たは高分子系を組織化することは非常に困難である。よしんば、それらの高分子物質が幸運にもD体とL体が混在するヘテロな状態でもできたとしても、それをより高度に組織化し新しい生命分子を作ることは100%不可能である。生命体のような超緻密な組織体を成形するためには、なんとといっても組織を構成するうえで基盤である部品としての分子を精確に均一化しておかなければならない。生命体を構築する上で、部品となる分子はどうしても片手構造にしておかなければならないのである。それゆえ、ホモキラルな分子がどのようにして選択され増大し組織化されたのかという問題は、アミノ酸や糖などの生物有機化合物の前生物的生成過程と同様に、否、それ以上に重要なことなのである。生命誕生のプロセスを一本道で辿っていくことができるとするならば、ホモキラリティーの起原の問題は避けては通ることのできない最初の大きなゲートなのである。物質の進化という宇宙の普遍的原理が、この巨大なゲートをあけたとき初めて生命の誕生という場所に踏み込むことができたのである。

5. 生命の定義

今までホモキラリティーの起原の重要性について論じてきたが、生命の起原を論じるならば何よりも最初に生命の定義をしておかなくてはいけなかった。もちろんここで述べる生命体は現在の細胞のような高レベルのものでなく、初期生命のことをさしていることはあらかじめ断っておく。きちんと科学的に生命の定義をしておかないと何を以って生命が誕生したといえるのか正しく規定できるわけがないだろう。しかし、この作業はなかなか厄介である。極端な例としてDNAの出現を以って生命の起原だとする人がいるとしよう。もしこれを認めるのなら化学進化の研究は、DNAの自然合成過程の研究がテーマとなる。しかし、実際にそのような過程を実験的に具現化した研究者は一人もいないので、DNA分子の前生物的合成を以って生命の起原とする実験研究者は一人もいない。ではRNAではどうだろう。RNAの自動触媒作用の発見以来、盛んにRNAワールドが論じられてきたが、やはりDNAと同様に自然合成はなかなか難しそうである[8]。ところが、それに反してウィロイドやウイルスは生物なのか無生物なのかどうかと問われるとたぶん意見が分かれるだろう[9]。この差は一体どこから生まれてくるのか。生命というものはDNAやRNAよりもっと複雑で動的な物質系に属するものであるという認識では皆合意するであろうが、そのような認識はなかなか定量化できないところに問題がある。人によって、どのレベルから複雑であるとか動的だと判断するか千差万別だからである。例えば、コンピューターのCPUやメモリーの回路を見たら誰もが複雑だと思うのに、大腸菌を見てこれを複雑な構造をもっていると言う人は少ない。このバクテリアにつく形容詞は大抵、‘単純な’とか‘簡単な’とか‘低級な’とかいうものばかりである。本当はコンピューターのチップよりはるかに精密で高度な組織をもっているというのに！ 大昔の人は、道端に転

がっている石にさえ生命が宿っていると考えていた。現代人は果たしてこれを笑い飛ばすことができるだろうか？

少し見方を変えて考えてみよう。死ぬ直前、直後の体の組成を化学分析して比較してもそれはほとんど同じだろう。しかし、なんのためらいもなく一方は生きてると判断し、他方は死んでいると判断する。なぜか？人は生きてるとか、死んでいるとかという判断は物質の存否に基づいていないからである。生命とは物質あるいは物質系の実在そのものではなく、特定の物質系に備わった属性とみなしているからである。逆にいうと、生物というのは生命という特性を発現することのできる物質系ともいえる。もしその特性を表現できなくなれば、その物質系は無生命体あるいは死物とみなすことができる。現在の知識レベルでは生命というものを定量化できないので、ある物質系が生命をもつか否かは、我々人間が感じている生命というものの特性をその物質系が表現できるのか否かにかかっている。もちろん、生命という特殊な属性を発現するには、それなりの組成と高度な組織構造を備えた物質系の存在が必要である。そのようなものを持たない物質系は生命として認められないのである。生命が誕生して40億年、過去・現在を含めてこの地球には1億5千万種類にもものぼる生物種が存在したと言われている。現在知られている生物種は175万種程度、何らかの遺伝子配列が知られている生物種は約5万である。また、これら生物種とかかわりのある有機化合物は1千万種類、酵素に至っては10万種類以上（現在知られている酵素は5000種程度にしか過ぎないが）にも達するといわれている[10]。生物の代謝活動を大きく2つに分けるとすれば、基盤代謝と固有代謝に分けることができるだろう。基盤代謝は生命活動を維持するために多くの生物種が共通にもっているもので、もう1つの固有代謝は各生物種が環境との相互作用のもとに特定化合物の分解・合成を行っているものである。樹木に喩えれば、基盤代謝が幹で固有代謝は末枝末葉のようなものである。しかし、固有代謝はその生物種固有のものであるから、その反応経路を明らかにしていくことは生物と環境との関わりや種の多様性の起源といったことを考えていく上で重要である。これらの代謝も含めて生物全体が備えている物質の組成、構造、機能などの基本的な仕組みはすべて一種類で共通している。このことは、原始地球上に生まれた原始生命体の仕組みは一種類に限られていたということができる。微化石からのデータによると、生命の起原は38億年前にさかのぼることができると推定されている。今日見られる生物は様々な形態や機能をもった見事なものに適応放散してしまったので、そのあまりにも見事な造形美に一瞬めんどらってしまうが、そこには全世代に渡る共通したメカニズムが堅固に維持されつづけていることに気づくだろう。ではその共通する仕組みとはどんなものなのだろうか。それは、高度に組織化された組織体の生成・維持・発展を促すシステム以外に考えられない。これらを実現するためにはある装置が必要である。それは、次の①～③である。

① 構成部品はホモキラルな分子である。

L-アミノ酸やD-糖は、高度に組織化された酵素や核酸をつくるいわば部品に相当する。精緻な微細構造を作るためには部品が一定で均質化されたものを使わなければ不可能であることはいまでもない。

② 逆のエナンチオマーを常に排除する機構をもつ。

分子がホモキラルな状態を保持しておく必要があるといっても、実際はその逆の対掌体がいろいろ原因で常に生成している。したがって、これを排他的に選択しておく機構は必ず必要になる。酵素の立体選択性はその最たるものである。また、酸素要求性のD-アミノ酸オキシダーゼの存在も面白い。この酵素はD-アミノ酸を特異的に分解するので、D-アミノ酸排除機構を構成する重要なメンバーといえる。D-アミノ酸分解時に、過酸化水素が生成されるがこれはカタラーゼによって分解される。D-アミノ酸は特殊な場合を除けば代謝に関係ないのでこの酵素のレゾンデントルは理解しがたいが、酸素要求性ということから考えるとD-アミノ酸オキシダーゼの役割というのはD-アミノ酸分解というよりもむしろスーパーオキシドの消滅機構の一歯車と考えた方が合理的である。一つの仮説だが、酸素出現により原始生命体の代謝系は激変したと思われる。誕生直後の動物組織や羊水にD-アスパラギン酸が存在することが知られているが[11]、ヘッケルが唱えるところの「個体発生は系統発生を繰り返す」を考慮すれば、原始地球の嫌気時代はまだD-アミノ酸が多く使われていたのだろう。その後のL-世界の確立とO₂の出現に対する生体の防御機構の一環としてD-アミノ酸オキシダーゼはD-アミノ酸を酸素受容体として使ったのではないだろうか。酸素とD-アミノ酸オキシダーゼの出現により原始生命の痕跡はほとんど完璧に消し去られたに違いない。

③ 更に高いレベルの構造化

生物は進化する。現在では生物進化の原因はDNA上に起きる突然変異にあるが、DNAも高度に組織化された構造体である。そのような構造体は自発的にみずからより高度に組織化し高機能化するよう反応する仕組み、例えばハイパーサイクル機構のようなものを持っていなければならぬ。

さて、ここで生命の定義を締めくくりにしよう。生命とは上に述べた3条件を併せ持つ総合属性である、と結論することができる。その実体は、現存生命体のすべての共通祖先であり Fig.2 に示すように段階的にラセミックな環境から一方の対掌体を排他的に選択しホモキラルな場を作り上げながらさらに高度な組織化を自動的に構築していきける物質系である。この物質系の醸し出す総合属性を見たとき生命の起原とは正にこの属性そのものであると定義することができる。したがって、化学進化あるいは生命の起原学の目指す目標はこのような物質系の出現過程の解明にある、と

することは妥当であろう。このように考えると、極端な話、もしその辺の道端に転がっている石が高度な組織をもち、それが自動的により高度な組織を構築できるものならば、それだけでその石ころは生命であると言い切っても良いのである。問題は、そのような高度な組織をどんなプロセスを経て作り上げたのか、ということである。これまで、ホモキラリティー無くして生命無し、すなわち no homochirality – no life について論じてきた。そして、ホモキラルな生物世界を構築するために光学異性体に対する立体選択性のメカニズムが原始地球上の原始ポリペプチドの中に組み込まれて初めて生命というものが生まれたことを述べてきた。この立体選択性のメカニズムは現在の酵素にも受け継がれているはずである。逆に言えば、現在の酵素の立体選択性を調べることによってホモキラリティーの起原を明らかにし生命誕生の謎を明らかにすることが出来るはずである。

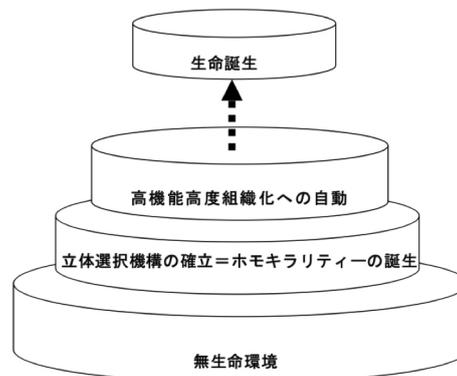


Fig.2 ホモキラリティーの発生から生命の誕生へ

6. 酵素の立体選択性とは

150年以上前にパスツールが初めて分子に対掌体があることを見つけて以来、キラリティー崩壊の謎は多くの研究者の好奇心を惹きつけてきた。この問題は未だに解決されていないが、はっきりいえることはおそらく原始タンパク質のうち触媒活性を有するものが出現するまでにはL-アミノ酸を排他的に選択するメカニズムが完成していたに違いないということである。今までのホモキラリティーの起原の問題は、非生物学的な単なる物理化学的プロセスの問題として検討されてきたが未だに合意は得られてないところからみても、別の観点からこの問題は検討されるべきものであることを暗示している。ここにおいて、現在の非対称的な生物世界は酵素の厳格な立体選択性によって構築されていることに注目したい。ここで次のような作業仮説を立ててみた。原始地球上でラセミック環境下にあった物質系が、自動的に無生物学的プロセスによってホモキラリティーを発生させる仕組みを作りだすことに成功したと仮定する。この仕組みは当然のことながら原始ポリペプチド鎖中に組み込まれたはずである。もちろん、初期の

それは低レベルで効率の悪いものであったが、この物質系は長い時間をかけて最終的には現在の酵素が持つ厳格な立体選択性へと進化させたのであろう。この文脈で行くと、現存酵素の立体選択性はホモキラリティー誕生の謎を解く鍵を握るものといえるので、ホモキラリティーの起原問題を考えるうえで酵素立体選択性は重要なキーワードになるはずである。それにもかかわらず、これまではどういうわけかホモキラリティーの起原を論じるときはまったく顧みられてこなかった。この原因として考えられることは、酵素の立体選択性というものはそもそも安定かつ厳格堅牢なもので容易に変わるものではないと信じられてきたからである。これは考えてみれば当たり前のことで、逆に不安定でL-アミノ酸の排他的選択機構がグラグラと揺らぐようなものであれば、正確で緻密な立体構造を持つ生体高分子の合成は不可能になるからである。その結果、すべての代謝は正しく反応できなくなり、それはやがて細胞・器官・組織に致命的破壊を起こし最終的に生命体に死をもたらすからである。しかしながら、最近のD-アミノ酸分析技術の進歩によりD-アミノ酸は予想外に生物世界に広く分布していることがわかってきた。例えば、真正細菌、古細菌、二枚貝、カニなどではD-アラニン、D-アスパラギン酸、D-セリンが検出されている。また、ヒトの目や脳からもこれらのD-アミノ酸が見つけられている。特に面白いのは、ソバージュネコ目アマガエルの皮膚粘液に含まれる鎮静作用のある神経ペプチド：ダモフィンの7個のアミノ酸のうち、6番目のアラニンがD体でなければ活性を有しないことである。これまでD-アミノ酸は生理活性が無いとされてきたが、そういうことは言えなくなったのである。このようにD-アミノ酸であっても生理活性があったり、生体内に無視できないほど量が多いとかという事実は、これまでの酵素の立体選択性のシステムは常に一方の対掌体のみ、つまりD体のみを排除すると考えてきたけれども、それは本来フレキシブルなものなのではないのだろうかという疑念を生じさせるものである。次に述べる筆者が行ったトリプトファンゼの光学異性体に対する立体選択性の研究は、そのようなことを支持する良い例である[12、13]。この実験結果によると、1) 今までの常識とは大きく違い、酵素の立体選択性は非常にフレキシビリティに富んでいる、2) D-アミノ酸に対する活性はL-アミノ酸に対する活性の数十%に達す、というものであった。このように基質がD-アミノ酸といえども高い活性が生じるという実験事実は、D-アミノ酸には生理活性は無いとされてきたこれまでの常識からは考えられないことである。爾後、D-アミノ酸の生理的意義というものを真剣に考える必要がでてきたといえよう。

さて、生命の起原について考えるときホモキラリティー誕生の問題は避けては通れない研究テーマであるが、これには酵素の光学異性体に対する立体選択性のメカニズムが深く関与している。筆者は、未だ生命の無い46~43億年前の原始地球上でこの立体選択性の仕組みが無機かつ自動的

に出来上がったときに始めてホモキラリティーという世界が生まれたその瞬間から無秩序な物質系から秩序性という語で表すことのできる世界を作り出し、それはやがて精密精緻な構造を作れるようになり、さらにより高度な組織構造化の段階に自動的に進み、ついには生命誕生へと連なる長い長い生命進化の歴史が始まったのだと考えている。立体選択性のメカニズムの誕生の瞬間こそが、これすなわち生命誕生の瞬間であると言いたい。原始の海で誕生した立体選択性のメカニズムは現在の酵素にも受け継がれているはずだから、逆に現在の酵素の立体選択性をスターティングポイントとしてそのメカニズムを調べることはホモキラリティーの起原を解明する上で十分価値あることなのである。おそらく原始の海でL-アミノ酸と同様な生理活性があったにちがいないD-アミノ酸を排他的に排除した立体選択性のメカニズムはフレキシブルなものであっただろう。このフレキシビリティがどのようなプロセスでL-アミノ酸選択に傾いてしまったのかその原因を解明することが今後の研究課題である。かつて、ウィルスは生命か無生命かという論争が盛んに行われていた。しかし、最近はこの種の議論は全く耳にしなくなってしまった。それは、生命という概念が生命科学の発展とともに拡張され、過去には生体物質と思われなかったものまで入れざるを得なくなった結果といえよう。この種の物質としてD-アミノ酸はいい例である。かつて、D-アミノ酸は生理活性が無く無意味なアミノ酸として邪魔者扱いされ無視されていた。その原因に、D-アミノ酸を分析するための光学分割技術が確立していなかったからである。しかし、その分析技術が確立されるとともにD-アミノ酸は生体中に意外と多く存在することがわかってきた。D-アミノ酸の生理的意義の全体像はいまだ不明であるものの、一歩ずつだが確実にそれは露わになってきている。近い将来、人類が他惑星に行ってそれまで見たこともない生物に出くわすことがあるだろう。そのとき、われわれの生命観は革命的に変わり生命の概念も現在以上にさらに広く拡張されるはずだ。

参考文献

1. 宮本真彦、サリドマイド禍の人びと—重い歳月のなかから、筑摩書房 (1981)。
2. 有吉安男、弓狩康三、鳥居邦夫：甘味物質、味覚と栄養、味覚の科学(佐藤昌康編)、朝倉書店、p.171 (1981)。
3. Pasteur L., Mémoire sur la fermentation de l'acide tartrique, Comptes Rendus de l'académie des sciences, 46, 615-618 (1858)。
4. Cohn E., Jacobus Henricus Van't Hoff. Sein Leben und Wirken, Acad. Verlagsges., Leipzig (1912)。
5. Jakosky B., Unearthing seeps and springs on Mars, The planetary report, 20, 12-16 (2000)。
6. Bonner W. A., Chirality and life, Origins Life, 25, 175-190 (1995)。
7. 原田馨、光学活性の起原と進化、物質の進化、化学総説 30、日本化学会編、145-153 (1980)。
8. Green R., Szostak J. W., Selection of a ribozyme that functions as a superior template in a self-copying reaction, Science, 258, 1910-1915 (1992)。
9. Flores R., A naked plant-specific RNA ten-fold smaller than the smallest known viral RNA: the viroid, Comptes Rendus de

- l'académie des sciences serie III sciences de la vie life sciences, 943-952, 324 (2001).
10. 生物多様性に関する報告書、国連環境計画 (1995).
 11. Neidle A., Dunlop D. S., Developmental changes in free D-aspartic acid in the chicken embryo and in the neonatal rat, *Life Sci.*, 46, 1517-1522 (1990).
 12. Shimada A. Activity on D-tryptophan attributable to slight conformational change of tryptophanase in highly concentrated ammonium phosphate solution, *Enzymes Involved in the Metabolism of D-Amino Acids: Practical Methods and Protocols*, Volume 4, Nova Science Publishers, Chapter 21, pp.173-192 (2010).
 13. Shimada A. Tryptophanase enantioselectivity transforming D-serine from inhibitor to active substrate in the presence of triammonium phosphate, In *New Development in Tryptophan Research*, Nova Science Publishers, Chapter 4, pp.81-103 (2016).