

テイヤール・ド・シャルダン奨学金
2009 年度 懸賞論文
人間の進歩・進化と私の研究
—ダーウィンの『種の起源』150 年とテイヤール・ド・シャルダンを記念して—

「進化」の真実への追求に対して私の研究ができること

B0978833 山田はるか
理工学研究科 理工学専攻 化学領域
有機化学グループ 博士前期課程 1 年

論文要旨

「キリンの首はなぜ長いのか？」私が初めてダーウィンの進化論に触れたときの命題がこの「キリン」の命題であった。幼い頃から自然科学に関する事象に興味のあった私に、この疑問に対しての「変異から生じる自然淘汰」という答えはあまりに曖昧で納得のゆくものではなかった。しかし、昨今の分子生物学の発達により明らかにされた DNA 複製の際の「変異」という現象の可能性により、ダーウィンの理論には生物学的な意味が付与された。それでも、未だに謎の多く残る「進化」という現象に対して私の研究は何ができるだろうか？

私の現在の研究は、多くの生物が有する弾性繊維中の主要タンパク質エラスチンの架橋アミノ酸を化学合成することである。この架橋アミノ酸を中心として様々なアミノ酸が結合してゆくことで、エラスチンは 3 次元構造を有する事がわかっているが、具体的にどのような立体構造を有しているかということは未だに解明されていない。また、この架橋アミノ酸の合成を達成したものはまだいない。そこで、私の研究目標としては、この架橋アミノ酸を合成し、さらにそこからアミノ酸配列の解析により構造の知られている架橋アミノ酸を中心とする環状ペプチドを合成し、その立体的な構造を決定することで、エラスチンの真の立体構造を決定してゆきたい。このようにしてエラスチン及び弾性繊維の構造をヒトのみならず、様々な動植物について明らかにしてゆくことで、ダーウィンの述べる「共通の祖先からの進化」について、何らかの真実に近づけるような研究ができるのではないかと考えている。

150 年経っても今なお生き続けるダーウィンの進化論に対して、その理論に敬服しつつ、自然科学を研究するものとして、「進化」の真実に少しでも迫りたいと思う。

1. 緒言

小学生の頃、偉人の伝記を読むのが好きだった私は、哲学者、芸術家、科学者、スポーツ選手など多種多様な偉人の生き方、考え方、後世に捧げる彼らのメッセージなどを感じ取り、深く感銘した記憶がある。その当時より自然科学に興味のあった私は、特に自然科学者に関する伝記をたくさん読み漁った。新たな発見に興奮したり、当時の理論からは想像もできないような革新的な理論を構築したり、そのために一生涯をかけて研究をする彼らの姿勢に、私は尊敬を覚え、憧れを抱いてきた。そして今私は修士課程 1 年として、その時の興奮のままに自然科学の世界に没頭する充実した日々を過ごしている。それらの伝記の中で特に印象的であったうちの 1 人にダーウィンが挙げられる。その小学生向けの伝記で記憶に残っている進化論の説明として「キリンの首はなぜ長いのか？」という文言で始まるものが多かった。「子孫を残す時に様々な変異が起こる。人間において、背の低い両親から背の高い子供が生まれるように、首の短いキリンから首の長いキリンが生まれることもある。このうち首の長いキリンは短いキリンと比べて、より高い木の葉を食べられるから生き残り、今では首の短いキリンはいなくなったのだ」という趣旨の説明が書かれていた事が印象深い。

しかし、150 年という歴史の中で、生物学は自然科学の中で驚異的なスピードで進歩を遂げた。20 世紀はまさに生物学の世紀と称されるにふさわしい世紀であった。メンデルによる遺伝学に始まり、その後 1950 年代には DNA が遺伝情報伝達物質として確認され、ワトソン・クリックによって 20 世紀最大の発見とも言われる DNA 二重らせん構造が提唱された。その後、様々な生物におけるタンパク質のアミノ酸配列の解析が次々となされてきた。

そんな中で、アミノ酸配列やある一定の繰り返しペプチド配列は理解されているが、未だに全体の構造が解明されていないエラスチンと呼ばれるタンパク質が存在する。このタンパク質の部分構造について現在私は有機合成化学の手法を通じて研究を進めている。

本論文では人間の「進化」という観点から、自分の研究を見つめなおし、さらに未だ是非の間われるダーウィンの進化論について、自身の研究がどのようにアプローチできるのかということを考えている。

2. ダーウィンの『種の起源』からティヤール・ド・シャルダン、そして現在の進化論へ

ダーウィンは、著書「種の起源」のなかで、共通の祖先であったものが子孫を残す際に何らかの変異を起こし、その同種の中の差異ある個体どうしの中で、適者生存が起こり、また変異が起こり、適者生存が起こるといった「自然淘汰説」を、動物および人類の「進化論」として自らの考えを述べた¹。当時のキリスト教の聖書の天地創造説を「この世のあらゆるものは神の創造物である、従って自然淘汰など起こりえない」と信じる者からは、多くの批判・非難を浴び、近代における最も衝撃的な書物の 1 つであったとも言われている。また変異という考えが受け入れにくかったことも、進化論が非難を浴びた原因として考えられている。私自身も幼い頃に読んだ「キリン」の理論は、最初はその変異という部分に

疑問を感じ容易に納得できなかつたことを覚えている。

その後、キリスト教の教義と対立し、100年近くも承認をされなかつたダーウィンの進化論にキリスト教の立場より新たな息吹を吹き込んだ人物がいた。それがテイヤール・ド・シャルダンであった。彼は、著者「現象としての人間」の中で、キリスト教的進化論として以下のように説いた。宇宙全体は「物質→生命→思考」へと高まりゆく進化の過程である。現在の人間は「思考」を備えた存在まで進化したが、これは宇宙全体にとっては進化の過程の途中であり、宇宙の進化は「オメガ点」と呼ばれる究極点に収斂するものであり、このオメガ点はまさにキリストそのものであり、オメガの実現により救済されると。すなわち、我々の進化はまさにキリストに向かっているのだと。

このように進化論に対する様々な意見の交わされる中で、今度は生物学から新たな発見がなされた。それは既にその存在を確認されていたデオキシリボ核酸、すなわち DNA が遺伝情報伝達物質であり、またその構造は構造的にも非常に美しい 2 重らせん構造であり、わずか 4 つの塩基の相補的な水素結合によりこの構造が維持されているという世紀の大発見である。これ以降、 α ヘリックス構造の発見など、様々な生命現象を分子レベルで理解しようという「分子生物学」の分野が発達し、現在では生物を語るのに分子生物学は欠かせない分野である。これら DNA の複製の過程のなかで、DNA は変異を起こすことがあるということが明らかになっており、こうして親から子への遺伝の際に親が持たない新たな形質が付与されることがあるということは、自然科学の観点からは疑いないものとなった。

従って、現在においては、この DNA の「変異」という現象が認められたことによって、ダーウィンの「変異」という過程も疑いないものになった。こうしてダーウィンの進化論は 150 年の時を経ても、まだまだ実に興味深い理論であるといえる。

3. 私の研究

3-1. 天然物化学

私は現在、天然物化学の研究室に所属している。天然物化学とは、植物・動物・ヒトの生体内などに存在する様々な有機化合物それら全てが対象の学問であり、そのような有機化合物を抽出・単離・構造決定・合成というプロセスを経て、化合物自身の個体内での役割を明らかにしようという学問である。その中でも特に私は全合成を中心とする有機合成化学を専門に研究をしている。そもそも、18 世紀までは、有機化合物は人間が人工的に合成することはできず、生物によってのみ産出することが可能であるという生気論が主流であった。しかし、1828 年ヴェーラーによって無機化合物であるシアン酸アンモニウム水溶液を加熱することで、ヒトの排泄物中に含まれる尿素が合成された。これが初めて人工的に作られた有機化合物である。このヴェーラーの実験結果より後、有機合成は目覚ましい進歩を遂げた。

そして、機器分析が発達した現在でさえ、NMR や X 線結晶構造解析によって決定された構造が真に正しいかどうかということは、その構造と全く同じものを合成し、同じよう

に各種分析法によってそれらのスペクトルデータを比較することでしか判断できない。そして、ある化合物に薬理的作用が認められた場合にはプラントレベルで大量合成をする必要もある。そういった意味で有機合成化学という分野は天然物化学において非常に重要な一端を担っている。

3-2. 弾性繊維主要タンパク質エラスチンとその架橋分子について

具体的に私が現在取り組んでいる研究は、生体内の弾性繊維を司るタンパク質であるエラスチンの架橋アミノ酸分子 *desmosine*, *isodesmosine* の合成である。この分子は 1963 年に Partridge, Elsdén, Thomas らによって牛項（うなじ）靱帯のエラスチンを加水分解することによって単離・構造決定がなされたアミノ酸である²。

人・牛のみならず、動物・陸上植物・藻類などいわゆる生物学上の「組織」を有する生物に関してはすべて個体内にエラスチンの存在が確認されている。したがって、ダーウィンの進化論における自然淘汰の中でも、これだけ多くの生物が有しているエラスチンというタンパク質は、それだけ生命において重要性の高いタンパク質であり、また *desmosine*, *isodesmosine* による架橋はその淘汰の中で現在もなお生き残っている、生物の組織の弾性を担うに適した構造であるといえる。

ここで弾性繊維についてその詳細を説明する。皮膚・臓器・器官などにおける組織において、他の組織の結合や支持をし、内蔵器官を保護するような作用をもつ組織を結合組織と呼ぶ。結合組織はさらに細胞と細胞外マトリクスより構成され、細胞外マトリクスはさらにタンパク質でできた繊維と、細胞と繊維の間を埋めている基質からなる。これらのうち、細胞外マトリクス中の繊維は、さらに膠原繊維、細網繊維、弾性繊維の 3 種類に分類される。この弾性繊維はゴムのような伸縮性と弾力性を持った繊維であり、弛緩した状態の 1.5 倍にまでちぎれることなく引き伸ばすことができ、一般的なゴムの 5 倍以上伸びるとも言われている。これらの弾性繊維はその性質から、心拍時に血流を維持する大動脈や、運動の際に自由な動きを可能とする腱や靱帯、呼吸の際に体積の拡張と伸縮を繰り返す肺組織に多く含まれている。弾性繊維は弾性作用の芯になるタンパク質エラスチンと微細繊維ミクロフィブリルからなる³。

次にエラスチンに弾性が発現する理由について述べる。不溶性タンパク質であるエラスチンは可溶性の前駆体であるトロポエラスチン鎖が細胞内から細胞表面に放出され、細胞外で 3 個のアリシン残基と 1 個のリシン残基が、エラスチン単量体間に架橋構造を形成することで、エラスチンは 3 次元構造となり、あらゆる方向への自由な伸縮が可能となるのである⁴。

エラスチン架橋アミノ酸 *desmosine*, *isodesmosine* の合成目的は 2 つある。

1 つ目は、COPD（慢性閉塞性肺疾患）と呼ばれる病気の症状を示すバイオマーカーとして本分子を使用するためである。COPD は現在世界第 4 位の死亡原因に挙げられている、これまでは肺気腫及び慢性気管支炎と呼ばれていた肺の病気の総称である。COPD の症状

としては、作業時の呼吸困難、湿性痰の分泌など多様な全身症状や、重症例では呼吸不全などを生じることが挙げられ、最悪の場合死に至る恐ろしい病気である。COPD は、長い間の工場等の粉塵や汚染された大気などの悪環境にさらされる生活や喫煙歴が原因であることから「肺の生活習慣病」とも言われている⁵。先程述べたように弾性繊維は肺組織に多く含まれることから、これに伴い架橋構造を担う *desmosine*, *isodesmosine* も多く含まれる。従って COPD 患者は肺組織中の弾性繊維が障害を受けると、これに伴い *desmosine*, *isodesmosine* も健常者より多く尿・痰などの排泄物に含まれることとなり、実際そのような実験結果も観測されている⁶。そのため、*desmosine*, *isodesmosine* を化学合成することで、これらのアミノ酸の供給が容易にでき、また実際に臨床検査等でバイオマーカーとして使用してゆくために、これらの分子の誘導体を合成するなどの工夫も容易に凝らすができる。

2つ目は、弾性繊維タンパク質エラスチンの構造解明のためである。これまでに、前駆体であるトロポエラスチンに関してはヒト、ウシ、ニワトリ、ラットにおいてその全一次構造が cDNA 解析によって明らかにされている。また、エラスチンに関しては、アミノ酸配列に関する研究は進んでおり、全体のアミノ酸組成や特定のペプチドの繰り返し配列は既に決定している。しかし、エラスチンの 3 次元的な立体構造に関しては、これまでに様々なモデルが提唱されていますが、未だにどのモデルが有力であるかは明らかになっていない。電子顕微鏡で観察すると無定形構造を示すが、超微細構造解析を行うと、微細フィラメントから成る 3 次元状網目構造であることが知られているのみで、はっきりとした構造は未だ解明されていない。そこで、架橋構造を担う *desmosine*, *isodesmosine* からさらにこれらのアミノ酸を中心とするエラスチンの部分構造として知られる環状ペプチドを化学合成することで、その部分構造が立体的にどのような構造を有しているかを明らかにし、さらに最終的にはエラスチンの 3 次元立体構造の完全決定に役立ててゆきたいと考えている。

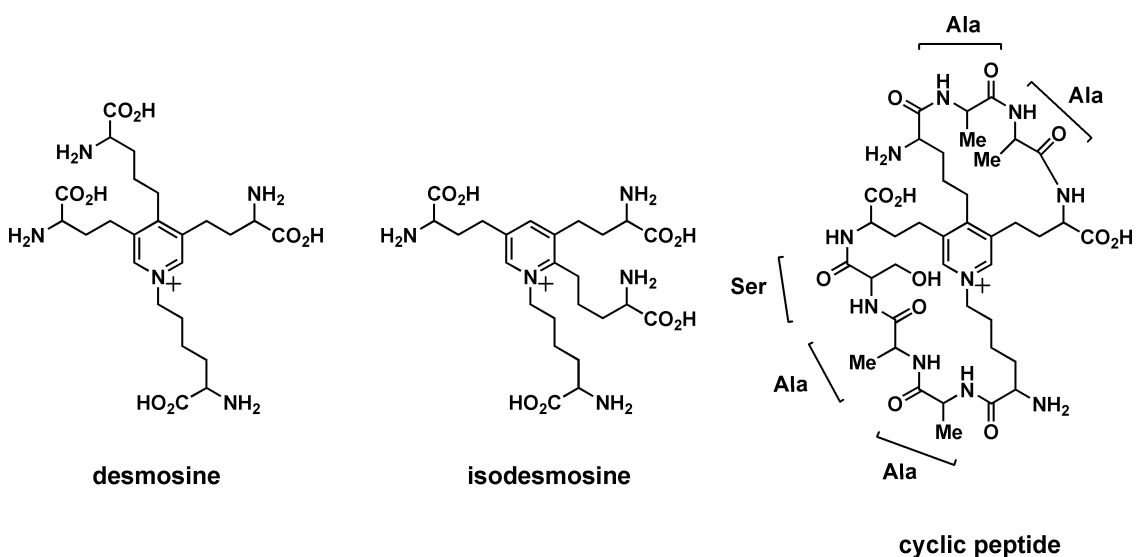


Figure. Structures of *desmosine*, *isodesmosine* and cyclic peptide

4. 進化論への私の研究からのアプローチ

ダーウィンの提唱した進化論に、テイヤール・ド・シャルダンが哲学的考察を、最先端科学技術のなした DNA 研究による生物学的な意味を付与したものが、現代におけるダーウィンの進化論であると考えられる。ダーウィンの提唱した進化論は当時としてはあまりに斬新かつ革新的なものであったゆえ、このような様々な他の研究により補完がなされなかった場合には、もしかしたら現代の我々はダーウィンの名を誰も知らなかったかもしれない。しかし、ここ 50 年で分子生物学は飛躍的に進歩し、これまで曖昧な部分の多かった生物学という分野において様々な事象についての分子レベルでの解明が飛躍的な勢いで進んでいる。

そんな中で、私が研究しているエラスチンは未だその立体構造の解明されていないタンパク質であり、構造解明が切望されるタンパク質である。そこで私の研究において有機合成化学的なアプローチを用いてエラスチンの部分構造となる *desmosine*, *isodesmosine* 及び環状ペプチドを合成することでエラスチンの構造解明に役立つと考えている。またエラスチンの構造が解明されることで、さらに弾性繊維におけるエラスチンの構造や機能への研究とつながってゆく。これらの理解により、我々ヒトだけでなく、弾性繊維を有する全ての生物に関しての新たな研究へと展開されてゆくことが考えられる。

このように弾性繊維に関する研究が進展してゆく中で、もし様々な生物の弾性繊維に関して立体構造上の同じ部分、または異なる部分が発見されてゆけば、その構造変化を追跡してゆくことで、生物の進化の過程がそこから理解されてゆく可能性がある。また、菌類などは生体内に組織を持ち合わせておらず、つまり結合組織を持たず、すなわち弾性繊維の存在しない生物である。この事は、ダーウィンの進化論の考えを用いれば、菌類にとって組織は淘汰されてしまったと考えられる。もしくは進化の過程の中で元々は生物の世界には存在しなかった組織が何らかの「変異」を受けて誕生し、それと並行して、またはその後弾性繊維ができたとも考えられる。しかし、いずれにしる弾性繊維の 3 次元構造がわからないことには、こういった進化に関する研究はできない。「進化」という生命の生み出した不思議な現象の解明に対して私自身の研究がその一助となれば、幸いである。

いずれにしる弾性繊維という組織がエラスチンタンパク質を中心として、現在多くの生物において自然淘汰の末生き残っているということは疑いがない。しかし、我々人類は、自分達の欲望と利便性の追及のあまり劣悪な環境を生み出し、また自らの意思で嗜好として喫煙をすることで、肺に対してストレスを与え、自然淘汰されてきた肺の弾性繊維を自ら破壊し、COPD という病気になる者が急増している。この COPD で苦しむ人を減らすためにも、バイオマーカーとしての研究も精力的に行ってゆきたい。

5. 結論

私が幼い頃に疑問を感じたダーウィンの「キリンの首はなぜ長いのか？」から始まる進化論に対して、哲学的考察、分子生物学的考察が付与され、現在ダーウィンの進化論は以前にも増して、注目される理論となってきた。生物の「進化」に対して真実を探るためには、更なる生物学の進歩が必要であろう。

そうした中で有機合成化学を専攻する私が「進化」の解明に対してアプローチするためには、まずは現在ターゲットとしている **desmosine, isodesmosine** を合成することが第一である。これらの架橋アミノ酸は合成の報告が未だないため、これまで信じられていた構造が実は間違っている可能性すらも考えられる。この架橋アミノ酸の構造を合成によって確認することで初めてその先の環状ペプチドの合成ができ、さらに弾性繊維主要タンパク質エラスチンの 3 次元構造決定に応用され、これが弾性繊維そのものの構造理解につながる。この研究は様々な生物の進化の過程を明らかにする可能性を有している。

「進化」の真実とは一体どのようなものなのか？それは全ての人にとって興味深いことであろう。真実が明らかになるにはまだまだ時間がかかりそうではあるが、幼い頃憧れた伝記の偉人のように、その真実への長い年月に負けず、私は研究に励んでゆきたいと思う。

参考文献

- (1) 堀伸夫, 堀大才 訳 「チャールズ・ダーウィン 種の起源 原書第 6 版」 朝倉書店 (2009)
- (2) Partridge, S. M.; Elsdon, D. F.; Thomas, J. *Nature* **1963**, *197*, 1297-1298.
- (3) 大山俊郎 編 「弾性繊維－病態生理と疾患」 共立出版 (1992)
- (4) Davis, N. R.; Anwer, R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3778-3782.
- (5) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 2 版作成委員会 編 「COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン 第 2 版」 日本呼吸器学会 (2004)
- (6) Ma, S.; Lieberman, S.; Turino, G. M.; Lin, Y. Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 12941-12943.