

平成 30 年 4 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04407

研究課題名(和文)単純実験モデルを用いた宿主と寄生体の共進化シナリオの実験的再現と包括的理解

研究課題名(英文)Experimental demonstration and understanding of host-parasite coevolution

研究代表者

市橋 伯一(Norikazu, Ichihashi)

大阪大学・情報科学研究科・准教授

研究者番号：20448096

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は試験管内でRNAとタンパク質から構築したRNA複製システムと、そこに自然発生する寄生体RNAを共進化させることで、宿主と寄生体の進化プロセスを理解することを目的とした。実際に進化実験を行った結果、まず宿主RNAが寄生体RNAに対して耐性を進化させ、その後、寄生体RNAがそれに対して適応する進化を起こすことを見出した。この結果は、試験管内RNA複製システムで宿主と寄生体間の進化的な軍拡競争が起きたことを示す。このシステムは単純な実験モデルとして宿主と寄生体の共進化プロセスの詳細な理解に役に立つだろう。

研究成果の概要(英文)：In this project, we aimed to understand possible evolutionary processes between hosts and parasites by constructing a simplified experimental model using self-replicating RNAs. We succeeded the construction and performed a long-term replication experiment of a host RNA with a parasitic RNA. In the replication process, we found that the host RNA evolved a resistance to the parasitic RNA by changing the encoded replicase function, and then the parasite adapted to the changed host RNA by introducing mutations. These results indicate that the host and parasitic RNAs performed an evolutionary arms-race, which can be a useful experimental model to understand coevolutionary process between hosts and parasites.

研究分野：進化生物学

キーワード：進化 軍拡競争 RNA 寄生体

1. 研究開始当初の背景

ウイルスなどの寄生体と宿主との共進化プロセスには、絶え間ない軍拡競争と平和的共存という2つのシナリオがある。自然界ではこの両者が観察されているものの、このどちらがどうやって起こるのかは、現象の複雑さのためにほとんど理解されていない。これまでに申請者らは、独自開発したゲノム RNA 複製システムと、そこに自然発生する寄生体を単純進化実験モデルとして用いて共進化実験を行った。その結果、宿主と寄生体の個体数が振動しながら共進化し、軍拡競争を経た後に平和的共存に至る現象を見出した。

2. 研究の目的

本研究では、この現象を配列レベルから表現系レベルまで包括的に理解する。この単純化したモデルの結果は、自然界で起こる複雑な共進化現象を理解するための基礎的知見となる。

3. 研究の方法

宿主人工ゲノム RNA とそこに発生する寄生体 RNA の長期継代実験を3系列行った。同時に寄生体が生じない条件での長期継代実験も3系列行い、宿主および寄生体 RNA の濃度ダイナミクスを調べた。そして進化途中の宿主および寄生体 RNA の配列を網羅的に解析することによって、どのように進化が進んできたかを解析した。

4. 研究成果

寄生体と共存条件での長期継代実験を150ラウンドに渡って実施した。その結果宿主および寄生体 RNA 濃度がダイナミックに振動することを見出した。しかもその振動は一定ではなく、時にほぼ全滅しかけるほどに濃度が低下したり、時には寄生体と宿主が高濃度が共存するというダイナミクスを示すことを見出した。しかも独立に行った3系列で良く似たダイナミクスを示したことから、この変

化には再現性があることも見出した。

進化途中の宿主、寄生体 RNA について一定間隔でサンプリングし、それぞれ cDNA に逆転写したのち次世代シーケンサにより配列解析を行った。その結果、まず宿主 RNA の配列が変化し、コードしている RNA 複製酵素遺伝子のアミノ酸配列が変わっていることを見出した。この変化した RNA 複製酵素を精製してその性質を調べると、もとの複製酵素にくらべて寄生体 RNA を増やしにくくなっていることを見出した。すなわち、宿主 RNA は寄生体に対する耐性を進化させていた。

一方、寄生体の配列を調べてみると、継代途中で寄生体 RNA の長さが途中で大きく変化していることを見出した。宿主、および寄生体 RNA の濃度ダイナミクスはまず不規則な振動をおこし、その後高濃度で共存し、最後には規則的な振動状態へと変化していた。この高濃度で共存していたときに新しく今までのものよりも長い寄生体 RNA が出現していることを見出した。この出現に伴って共存状態が終了し、規則的な振動が起きていた。

さらに配列を詳しく解析したところ、この新しい寄生体は、宿主の配列を一部含んでいることを見出した。この配列は以前の報告で M-site と呼ばれており、RNA 複製酵素との親和性がある配列であった。この結果から、この長い新しい寄生体は M-site を獲得することによって、耐性を獲得した宿主 RNA に対しても対応できていることが示唆された。つまりこの新しい寄生体は、寄生体耐性を獲得した宿主にさらに対応した寄生体だということである。

以上の結果は、実験室内で進化させた宿主および寄生体 RNA の間で進化的軍拡競争が起きたことを示唆している。宿主と寄生体間の軍拡競争は生物進化におけるひとつの駆動力だという説がある。本研究で実施した宿主および寄生体 RNA の進化実験は宿主と寄生体の進化的な相互作用を調べる良いツールと

なることが期待される。

また本研究では原始地球において、どのような条件であれば宿主 RNA が寄生体 RNA に負けることなく持続的に複製できるのかについての理論研究も実施した。それにより、これまでには明らかでなかった条件でも宿主は持続できることも見出している。こちらの理論研究ではまだ進化は扱うことができていないが、今後の研究で進化を取り込んだ理論モデルを構築し、進化のダイナミクスの理解につなげていきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

1. Furubayashi, T., Ichihashi, N.*
Sustainability of a compartmentalized host-parasite replicator system
Life, 8(1), 3; doi: 10.3390/life8010003 (2018) 査読あり
2. Yumura, M., Yamamoto, N., Yokoyama, K., Mori, H., Yomo, T., Ichihashi, N.
Combinatorial selection for replicable RNA by Q β replicase while maintaining encoded gene function
Plos ONE, 12(3): e0174130 (2017) 査読あり
3. Mizuuchi, R., Ichihashi, N.*, Yomo, T. (*corresponding)
Adaptation and diversification of an RNA replication system under initiation- or termination-impaired translational conditions
ChemBioChem, 17, 1229-1232 (2016) 査読あり
4. Bansho, Y., Furubayashi, T., Ichihashi, N.*, Yomo, T.* (*co-corresponding)
Host-parasite oscillation dynamics and evolution in a compartmentalized RNA replication system
Proc Natl Acad Sci USA, 113, 4045-4050 (2016) 査読あり
5. Sunami, T., Ichihashi, N., Nishikawa, T., Kazuta, Y., Yomo, T.
Effect of Liposome Size on Internal RNA Replication Coupled with

Replicase Translation

ChemBioChem, 17, 1282-1289 (2016)

査読あり

6. Yoshiyama, T., Motohashi, C., Ichihashi, N., Ichii, T., Yomo, T.
Maintenance of a translation-coupled RNA replication in dynamic micro-sized compartments under continuous stirring and flow
Chemical Engineering Journal, 283, 896-902 (2016) 査読あり
7. Usui, K.*, Ichihashi, N.*, Yomo, T. (*equally contributed)
A design principle for a single-stranded RNA genome that replicates with less double-strand formation
Nucleic Acids Research 43, 8033-8043. (2015) 査読あり
8. Tomita, K., Ichihashi, N., Yomo, T.
Replication of partial double-stranded RNAs by Q β replicase
Biochemical and Biophysical Research Communications 467, 293-296. (2015) 査読あり
9. Ichihashi, N., Aita, T., Motooka, D., Nakamura, S., Yomo, T. (2015)
Periodic Pattern of Genetic and Fitness Diversity during Evolution of an Artificial Cell-Like System
Molecular Biology and Evolution 32, 3205-3214. 査読あり
10. Mizuuchi, R., Ichihashi, N., Usui, K., Kazuta, Y., Yomo, T.
Adaptive evolution of an artificial RNA genome to a reduced ribosome environment,
ACS Synthetic Biology 4, 292-298. (2015) 査読あり

[学会発表](計 8 件)

招待講演

1. Ichihashi N.
Direct Evolution of Ribosome using Artificial Cell and Sorting Technologies
International Symposium on Artificial Cell Reactor Science and Technology, April. 2018, Tokyo, Japan
2. 市橋伯一

- 人工 RNA ゲノムを用いたダーウィン進化の試験管内再構成と制御
日本薬学会年会, 大原学園, 金沢 (2018)
3. 市橋伯一
実験進化で探る 物質から生命への進化可能性
生命の起源と進化学会, 埼玉大学, 埼玉 (2017)
4. Ichihashi N.
Evolution of a self-replicable RNA, the roles of compartment, parasites, and hypercycle
International Conference The Origin of life, May. 2017, Tokyo, Japan
5. Ichihashi N.
Synthesizing an evolvable replication system to reproduce the evolution of life
Evolution and Growing population Workshop, Feb. 2017, Tokyo, Japan
6. Ichihashi N.
The origin of parasites and their roles in the evolution of early life forms
Annual meeting of Japan evolutionary society, Aug. 2016, Ookayama, Japan
7. Ichihashi N.
Synthesizing an evolvable replication system from bacterial components
Synthetic biology workshop, NAIST, Nara (2016)
8. 市橋伯一
人工 RNA 複製システムの構築と寄生体との共進化
進化学会年会, 中央大学, 東京(2015)

〔図書〕(計1件)

1. 市橋伯一
進化する人工細胞の構築と生命の起源
人工細胞の創製とその応用 植田 充美 (監修), 第3章2節 シーエムシー
出版 (2017) 総ページ: 214

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www-symbio.ist.osaka-u.ac.jp/research_ichihashiG.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

市橋 伯一 (ICHIHASHI, Norikazu)
大阪大学・大学院情報科学研究科・准教授
研究者番号: 20448096

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()