

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301  
研究種目：研究活動スタート支援  
研究期間：2022～2023  
課題番号：22K20346  
研究課題名（和文）自己生産し進化するミニマルセルの構築：物質と生命を繋ぐソフトマターの組織化原理  
  
研究課題名（英文）Reproduction and evolution of minimal cell: soft matter physics connecting matter and life  
  
研究代表者  
栗栖 実 (Kurusu, Minoru)  
  
東北大学・理学研究科・助教  
  
研究者番号：00963943  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：単純な分子集合系からどのように生命のような自己生産し進化する分子系が出現できるのかという問いに物質科学の立場から迫るために、構成要素と動作原理が明らかな単純な自己生産系を設計し、その構成要素に変異を加えることで成長速度や分裂能力がどう変化するのかを確かめることで単純な進化のプロセスを実現することを目指した。またこのモデル実験系を足がかりに物質から生命発生までを統一的に説明する物理的原理の解明を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
物理学はあらゆる自然現象を数理的に記述することを目指す。しかし生命の持つ圧倒的な複雑さはそれを困難にしている。本研究ではそのハードルを乗り越えて単純で数理的記述性の高いモデル実験系を通して生命を物理学から理解するために、自己生産や進化といった生命の本質的な振る舞いを人工的に再現するための足がかりを築いた。特に本研究で実施した人工系の組成の多様化は自己生産系への進化機能実装にとって大きな前進となる。

研究成果の概要（英文）：In order to approach the question of how cell-like self-reproducing and evolving molecular systems can emerge from a simple molecular assemblies in the standpoint of materials science, we designed a simple self-producing system whose components and operating principles are clear, and aimed to realise a simple evolutionary process by measuring how the growth rate and division ability change when mutations are added to the components. Using this model experimental system as a foothold, we also aimed to elucidate the physical principles that explain the process from matter to the emergence of life.

研究分野：ソフトマター

キーワード：ソフトマター 生物物理 ベシクル 高分子 人工細胞 生命の起源

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生命とは生体高分子(DNA やタンパク質など)や生体膜などの広くはソフトマターと呼ばれる分子群が、それらを合成する化学反応ネットワークと連携することで自己生産や進化といった振る舞いを示す非平衡システムである。物性物理学の、特にソフトマター物理学の究極的な目標の一つは、こうした生命システムという他の物質系には見られない特異的な物質のあり方がこの自然界で如何なる物理法則に従って発生し得たのかを解明することである。

生命システムは伝統的に生命科学により研究されてきた。しかし生命科学の基本的関心は生命を構成する新奇な現象や機構を解明・集積することにより、生命の多様性を理解することにある。そのため「どのように生命が単純な分子系から誕生したのか」という生命の最も根本的な問いには答えを与えない。そこで近年注目を集める取り組みが、細胞のような膜構造(ベシクル)を用いて生命の基本性質である自己生産と進化を再現する最小限のシステム(ミニマルセル)を実際に作ってみることで生命を理解しようという試みである。この試みは従来、DNA やタンパク質などの必要最低限の生体分子を既存の生物から抽出し、それらを用いて生命システムを再構築するという生命科学的アプローチが主流だった。しかしこのアプローチでは実際の生物の複雑な化学反応ネットワークを流用するため、例え生命システムを再現できたとしても、そこから化学反応や自己生産などを定量的に評価し、生命に特異な物理法則を見出すのは大変難しい。これに対し本研究の核心的な問いは『生命システムと同じように自己生産し進化するシステムを、実際の生物が用いている生体分子系とは全く異なる、より単純な分子系を用いて創成できるのか。そして物質と生命を繋ぐソフトマターの組織化原理を、その生命システムを縮約した実験系を通して解明できるのか』という点である。

### 2. 研究の目的

私はこれまでの5年間、ソフトマター研究の新しい展開として自己生産に焦点を当てたミニマルセルをデザインし、実際に構築してきた。本研究の主な目的は、この自己生産するミニマルセルを実際の生物と同じ様に進化するシステムへと発展させることにある。

生命を構成する最も基本的な分子機構は、外部から様々な材料を取り込みながら (i)エネルギー分子 ATP を生産するエネルギー生産系、(ii)情報高分子 DNA を合成し、その遺伝情報をもとに生体触媒であるタンパク質を合成する遺伝情報加工系、さらに(iii)脂質分子を合成し、膜に供給する膜成長系、の3つの化学反応系から成り立つ[Xu et al., Sci. Rep. 2011]。そして最終的に脂質分子を取り込んだ細胞膜が成長・分裂して親細胞と同じ情報高分子と化学反応系を持つ子細胞を生み出すことで、自己生産が実現する。

私はこうした生命の特性を縮約した自己生産システムを、生命とは異なる単純な分子系を用いて創成してきた。このシステムは基本的には生命システムと同様に (i')エネルギー分子(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)を生産するエネルギー生産系、(ii')ベシクルを構成する膜分子 AOT の特性をコードした情報高分子(PANI-ES)を合成する遺伝情報加工系、さらに(iii')情報高分子を介した膜分子の取り込みによる膜成長系、の3つの化学反応系で成り立つ。このミニマルセルは生命が持つタンパク質のような生体触媒は合成しないが、代わりに情報高分子が外部の膜分子を認識し、膜に取り込むことで膜成長を実現する。またこの膜成長系では膜のガウス曲率弾性率を調整するためにコレステロールなどの AOT とは形状の異なる膜分子を加えることで、ベシクルの自発的な分裂が誘起される[Kurisu et al., Commun. Chem. 2019]。その結果、生物系と同様の3つの化学反応系と連携してベシクルが成長・分裂し、親ベシクルと同じ情報高分子と化学反応系を持つ子ベシクルを生み出すことで、自己生産が実現する。

この自己生産系の核心は情報高分子による膜分子の分子認識にある。モノマーであるアニリンはエネルギー分子(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)により複数の共鳴構造に活性化される。これらは一般にベシクル膜上で自由に重合し、多様な構造を含むランダムなポリアニリンが得られる。一方で膜分子 AOT などのスルホ基(R-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>)を持つベシクルの場合、膜分子・モノマー間の静電相互作用と水素結合により膜上で重合過程が規制され、単一の PANI-ES 構造が支配的な規則的なポリアニリンが合成される。そしてこの PANI-ES 構造が膜上で外部の AOT 型の膜分子と相互作用することで膜分子の取り込みを著しく促進し、規則的な重合の場合でのみ膜成長が生じる [Kurisu et al., Commun. Chem. 2019]。本研究では実際の生物系で遺伝子の変異が進化を引き起こす様に、この情報高分子の構造を変化させることで進化するミニマルセル系を創成する。そして単純な分子系が化学反応系と連携し、自己生産系に発展し、さらに進化が現れるという生命らしさの秩序形成の過程を生命の縮約システムであるミニマルセルを通して探索することで、ソフトマター物理の立場から物質と生命を繋ぐ組織化原理の解明に挑む。この取り組みは応募者がソフトマター物理と化学合成を連携させて進めてきた独自のミニマルセル研究に基づいており、世界で応募者のみが発想し着手できる高い独自性と創造性を持つ。

### 3. 研究の方法

本研究では情報高分子に従来のポリアニリン(PANI-ES)に加え、新たにポリピロールも採用する。ここで重要なのは、ピロールの重合系でもベシクル膜面上で単一の規則的な配列(PPy)が支

配的に生成される一方で、膜分子との間に働く相互作用はポリアニリンの場合とは異なるという点である[Junker et al., Synth. Met. 2015]。ベシクルの膜成長速度は高分子・膜分子間の相互作用に大きく依存するため、これは情報高分子の配列が PANI-ES か PPy かで一般に異なる膜分子の膜成長が有利となることを意味する。また情報高分子を PANI-ES と PPy の共重合体へと発展させることで、情報高分子が配列の比によってさらに多くの膜分子をコード可能になる。これにより、(i) 情報高分子が元の配列から変化する(変異)、(ii) 指数関数的な成長により変異前後で僅かでも膜成長率が大きい系が繁栄する(選択)、(iii) 有利な情報高分子と膜組成が自己生産により受け継がれる(遺伝)、という実際の生物系のダーウィン進化の3要素を満たした進化システムをミニマルセル系で実現できる。こうした進化は「適応度地形」と呼ばれる数学的モデルによって記述可能であり、情報高分子の初期配列や変異のステップ幅等により複数の進化の経路が生じる。本研究の完成により自己生産系に「進化の地図」が与えられ、生命の基本的性質である自己生産と進化を単純な分子系で再現するミニマルセル系が完成する。

#### 4. 研究成果

人工ミニマルセルの2成分目の情報高分子として新たに合成・実験系を確立したポリピロールを用いて、まず2種類の情報高分子・2種類の膜組成・2種類の材料分子供給からなる8通りのパターンについてベシクル成長速度の測定を行った。その結果、当初の見込み通り人工ミニマルセル系の組成(「種」)によってその成長速度に差(「変異」)が生じることが動的光散乱法を用いた粒径測定により確認され、進化する自己生産ミニマルセルを実際の実験系として構築するための基本形が完成した。また本研究の目標はモデル実験系である人工ミニマルセルの構築だけでなく、それを足がかりに単純な分子集合系と生命とを繋ぐ物理的原理に迫ることにあるが、この理論面で当初の想定を大きく上回る成果があった。本研究により非平衡系の熱力学に新たに取り組み、細胞の代謝系の理論モデルを出発点に、ミニマルセルの化学反応系(情報高分子合成)にともなうエントロピー生成と膜成長速度のバランスに関する評価関数を考案し、それに基づいて「環境に応じていかにしてエネルギーコスト(散逸)を抑えつつ大きく成長するか」という一本の筋で単純な分子系からミニマルセル系の出現、そして変異と進化による高度化のプロセスを説明しようとする枠組みの基礎を構築できた。総じて、従来は1種類の情報高分子・1種類の膜組成が化学反応系と連携していた人工ミニマルセルについて、組成の多様化による進化可能なシステムへの実験面での展開、および物質から生命出現までを貫く原理の理論的探究という、実験・理論が共同した世界で唯一のミニマルセル研究を推進することができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kurusu Minoru, Katayama Ryosuke, Sakuma Yuka, Kawakatsu Toshihiro, Walde Peter, Imai Masayuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Synthesising a minimal cell with artificial metabolic pathways	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-023-00856-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 栗栖 実、今井 正幸	4. 巻 51
2. 論文標題 ベシクルから迫る細胞システムの起源	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Viva Origino	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.50968/vivaorigino.51_3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kurusu Minoru, Imai Masayuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Concepts of a synthetic minimal cell: Information molecules, metabolic pathways, and vesicle reproduction	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 e210002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophysico.bppb-v21.0002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kurusu Minoru, Walde Peter, Imai Masayuki	4. 巻 isal_a_00610
2. 論文標題 Synthetic minimal cell with artificial metabolic pathways	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the 2023 Artificial Life Conference (MIT Press)	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1162/isal_a_00610	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計13件(うち招待講演 4件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 栗栖実、今井正幸
2. 発表標題 Synthesizing a minimal cell with artificial metabolic pathways
3. 学会等名 生命の起原および進化学会 第47回学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Minoru Kurisu, Peter Walde, Yuka Sakuma, Masayuki Imai
2. 発表標題 Reproduction of vesicles: The bottom-up design for synthetic minimal cell
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗栖実、Peter Walde、今井正幸
2. 発表標題 人工的な代謝系を持つミニマルセルの合成
3. 学会等名 細胞を創る研究会15.0
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗栖実
2. 発表標題 自己生産するマイクロ膜コンパートメント
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第47回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Minoru Kurisu, Peter Walde, Masayuki Imai
2. 発表標題 Reproduction of a synthetic minimal cell: An experimental approach connecting matter and cell
3. 学会等名 日本生物物理学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 栗栖実、Peter Walde、今井正幸
2. 発表標題 自己生産する人工細胞の設計: 酵素反応・重合反応・膜弾性モデル
3. 学会等名 第38回中国四国地区高分子若手研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 栗栖実
2. 発表標題 浸透圧下で膨張・分裂するベシクル
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 栗栖実
2. 発表標題 物質と細胞を人工のベシクル自己生産系で繋ぐ
3. 学会等名 生命の起原および進化学会 夏の学校 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Minoru Kusiu, Peter Walde, Masayuki Imai
2. 発表標題 Synthesizing a minimal cell with artificial metabolic pathways
3. 学会等名 Statphys28 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Minoru Kusiu, Peter Walde, Masayuki Imai
2. 発表標題 Synthetic minimal cells as a physical model of protocells
3. 学会等名 Origins2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Minoru Kusiu, Peter Walde, Masayuki Imai
2. 発表標題 Synthetic minimal cell with artificial metabolic pathways
3. 学会等名 ALIFE2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 栗栖実
2. 発表標題 分裂可能な原始細胞膜の分子組成探索
3. 学会等名 第12回宇宙における生命ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 栗栖実、馬場晶子、今井正幸
2. 発表標題 膜成長と分裂を実現する単純なベシクル系の探索:膜から探るプロトセル
3. 学会等名 第48回生命の起原および進化学会学術講演会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織			
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
スイス	ETH Zurich		