

酵母を用いた合成生物学

古川 健太郎

従来の生命科学研究は、生命（個体）を器官、組織、細胞、生体高分子、構成分子に分解し、各パーツの機能を理解するという分解的アプローチをとっていた。しかし、現在は各パーツを再構築して新しい生命システムを人工的に作り出す合成的アプローチが可能になりつつある。合成生物学はこのような発想に基づき、生物学と工学を融合して新しい生命システムを構築する、もしくは既存の生命現象を作り替えることで異なった側面から生命現象を理解しようとする研究分野である。本稿では、酵母を用いた合成生物学の研究例を紹介したい。

酵母はモデル生物としての重要性は言うまでもないが、合成生物学のツールや宿主としても不可欠な存在となっている。昨年、Venterらが人工合成ゲノムを有する人工細菌を作製し世界中を驚かせたのは記憶に新しい。彼らは、短いDNA断片を試験管内反応と酵母の相同組換え能を利用してつなぎ合わせ、最終的に100万塩基対の長さの人工ゲノムを合成した。今後いかにDNA合成技術が発展しても、酵母の相同組換え能なしに人工ゲノムは合成できないだろう。酵母を用いた合成生物学の応用では、Keaslingらによる抗マラリア薬アルテミシニンの前駆体を産生する酵母の作製が最も有名な例であろう¹⁾。クソニンジンという植物由来のアルテミシニンは、高価であるため多くのマラリア患者の治療に充てることは難しい。そこで彼らは酵母のメバロン酸合成経路を改良し、さらにクソニンジン由来の遺伝子を導入することで、アルテミシニン前駆体の大量生産に成功した。生物の代謝経路を改良した有用化合物の産生は、近い将来、有機化学合成手法に取って代わるかもしれない。

次に、既存のシステムを作り替えることで新しい知見やシステムを得た例として、フェロモン応答シグナル伝達経路の研究を紹介したい。一倍体酵母は α 型と a 型の接合型を有し、互いに分泌するフェロモンを接合型特異的な受容体が感知してフェロモン応答経路が活性化され、接合プロセスを介して二つの細胞は融合し二倍体となる。Bashorらは、この経路の特異性を維持する上で重要なSte5という足場タンパク質を基点とする人工的なフィードバック機構を作製した²⁾。彼らは、Ste5に結合する正もしくは負の経路調節因子をフェロモン刺激下で発現するようなシステムを構築した。これらの因子がSte5に結合する強度を変えたり、優先的にSte5に結合

する第三の因子を用いることで、フェロモン刺激による応答反応をカスタマイズすることに成功した。またPeisajovichらは、フェロモン応答経路の構成因子のうち11種のタンパク質の機能性ドメインを入れ替えた66通りのドメイン組換え遺伝子を作製した⁴⁾。組換え遺伝子を導入した酵母のフェロモン応答能を調べたところ、野生型とは異なる応答を引き起こす改変因子は、フェロモン応答経路の他の因子との複合体形成や細胞内局在が変化していた。これらの結果は、シグナル伝達経路の足場タンパク質の機能や構成因子のドメイン組換えが、生物進化の過程において、外界刺激への応答に多様性をもたらす“鍵”の一つであることを立証している。また、シグナル伝達経路の応答をカスタマイズする応用研究に向けた道標的研究としても重要である。

最後に、酵母を、論理演算を行う電気回路に見立てたユニークな研究を紹介したい。生命システムを自在に制御できる人工遺伝子回路の構築は合成生物学の目標の一つである。従来、一つの細胞内で複雑な回路を作動させることは回路どうしの混線のため困難であり、一度作られた回路は互換性がなく他の用途には使用できなかった。Regotらはフェロモンを介した細胞間コミュニケーションを利用し、単純な論理演算（AND、NOTゲートなど）を行う酵母をレゴブロックの如く自由に組み合わせることで、より複雑な論理演算（マルチプレクサや加算器）を可能にした⁵⁾。単純な回路から複雑な回路を自在に再構築できる手法は、上記の問題点を解決し、より複雑な生命システム構築への扉を開いたと言えよう。

これまで遺伝学や分子生物学などの手法により多くの生命現象が解明され、これら基礎研究の成果が合成生物学という新しい応用科学を生み出した。合成生物学は、医療・食糧・環境の諸問題を解決する糸口として期待されており、21世紀を代表する研究分野であると言っても過言ではない。酵母はこれからも「究極の細胞」として私たちの生活に欠かせない存在であり続けるであろう。

- 1) Gibson, D. G. *et al.*: *Science*, **329**, 52 (2010).
- 2) Keasling, J. D.: *Science*, **330**, 1355 (2010).
- 3) Bashor, C. J. *et al.*: *Science*, **319**, 1539 (2008).
- 4) Peisajovich, S. G. *et al.*: *Science*, **328**, 368 (2010).
- 5) Regot, S. *et al.*: *Nature*, **469**, 207 (2011).