

合成生物学の可能性

東田 英毅

昨年（2010年）5月21日の新聞紙上に「人工生命が誕生か」という見出しが躍り、合成生物学という言葉が注目されたことは、本誌の読者にも記憶に新しいことと思う。日本語の語感そのもの、あるいは一部記事の論調からは、あたかも生物が人工的に創造できるようになった、との誤解を与えかねないものでもあった。もちろん当該論文¹⁾（当初オンライン版、その後7月2日号に掲載）で、著者らはそのような主張をしていない。すなわち *de novo* 設計された遺伝子配列を用いたのではなく、遺伝子のみから細胞を創り出したのでもない。つまり *in vitro* の翻訳系や輸送系、人工的に構築された細胞構造などを組み合わせたのではなく、現存生物であるマイコプラズマの染色体を完全化学合成（構築の過程では *in vivo* の手法も使用）による配列に置き換えたのみであり、「細胞を創る」段階には至っていない。もちろんここまでの成果も目覚ましいものであり、生命の創造とは言えないにしても、親からの遺伝子を直接に受け継ぐことなしに生細胞を生み出したという点、本論文の価値が減るわけでは決してない。重要な点は、染色体レベルの大きなDNAを自在に扱えるようになったことであろう。可能性としては以前から考えられていたが、実際に1Mbpを超えるDNAを一から作製し、生物のゲノムの全情報を賄うことができると示したのは、初めてのことであり、人工ゲノム構築への道が示されたといえる。

これとは相対するアプローチである、微生物の染色体を出発材料としてそれを大きく改変し、物質生産性向上などの観点からゲノム全体を改良しようとする再構成や縮小化の研究では、日本に先駆的な例がある。たとえば慶應義塾大学の板谷らのグループでは、枯草菌を用いたゲノムベクターシステムを使って、3.5Mbpにおよぶラン藻ゲノム全体を複数に断片化してクローニングすることに成功しており²⁾、導入したラン藻ゲノムの再構築が可能となった。また大阪大学大学院の原島らのグループでは、出芽酵母の望みの染色体領域の削除や置換などを可能とする、染色体分断技術を開発した³⁾。これらの研究は枯草菌や出芽酵母を試験管のように使うことで、動植物の巨大な染色体をも自在に加工操作することを可能とし、既存生物のゲノムを再構成して新たなゲノムの形成が可能であることを示した。さらにいわゆるゲノムの最小化そのものに関しても、近年研究・開発が進んだ。生物の最小のゲノム構成を知ることは、合成生物学の一つの目標であるとともに、生物学共通の関心事である。これを生物工学的にとらえ、特にものづくりに特化したゲノム構成を持った細胞へと改良するという発想が、協和発酵工業（当時）の藤尾によって提言されたミニマムゲノムファクトリーである⁴⁾。生物のゲノムは最適化の方向に進化したと考えられるが、その過程でくぐりぬけた多様な環境に対応するため、冗長な部分も併せ持つと考えられる。ものづくりの宿主ととらえた時に、栄養源

が豊かで適温のジャーファーメンター内などの条件では、ストレス適応などに関連する形質のもととなる遺伝子は、必ずしも必要ではない可能性がある。このような「不要」ないしはものづくりに「有害」な部分をゲノム工学の手法を駆使してダイナミックに染色体から取り除き、そこに出来た「余裕」の部分に、新たにものづくりに「有益」な配列を組み込むというプロジェクトが、NEDOの助成のもと2001年度から2010年度まで行われた^{5,6)}。その過程で、大腸菌・枯草菌・コリネ菌・出芽酵母・分裂酵母において、一定のミニマムゲノムの構成が示された。また、大腸菌・枯草菌・分裂酵母においては、ゲノムの最小化そのものによる、物質生産性の向上例も合わせて示された。

合成生物学は、ゲノムの冗長な部分を廃し、簡素なゲノムを設計・構築できる可能性を秘めており、代謝効率のよい宿主の創製が期待されている。このことから、バイオマスエネルギーやバイオリファイナリーなどの、コモディティーの色合いが強い分野への応用を強く志向している。しかしながらゲノムの完全な設計手法は未開拓の技術である。特定の物質生産のための代謝経路設計は進んでいるが、合成生物学的手法のみで細胞機能すべてを賄える専用ゲノムを構築するためには、さまざまなブレイクスルーが必要であろう。よって現実的には、既存の有用な生物のゲノムを出発材料としたゲノム再構成細胞やミニマムゲノム細胞に、任意の代謝経路を強化するために設計された人工ゲノムを組み込む手法が有効であろう。このような新しい手法によって、生産コストや開発速度で後れを取っている、化石資源代替製品生産のためのカーボンニュートラルな製造プロセスの構築が進展するのではなからうか。

折しも本稿の執筆中に、東日本大震災が発生した。その後の電力・燃料・原材料の供給不足の発生は、資源の多様化が急務であることを示したのではなからうか、いわゆるバイオマスを原料とする取組みは活発に行われているものの、ユーザーや社会の要求するスピードないしコストが満たされていない。この点においても合成生物学的手法を用い、既存の生物学と融合させた研究・開発の加速が必要であることを、強く感じている。

- 1) Gibson, D. G. *et al.*: *Science*, **329**, 52 (2010).
- 2) Itaya, M. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 15971 (2005).
- 3) Sugiyama, M. *et al.*: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **72**, 947 (2006).
- 4) Fujio, T.: *Biotechnol. Appl. Biochem.*, **46**, 145 (2007).
- 5) 生物機能を活用した生産プロセスの基盤技術開発プロジェクト (2001–2005).
- 6) 微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発プロジェクト (2006–2010).