

生物に学ぶ synthetic biology

金井 保

最近, synthetic biology という言葉を耳にする機会が増えている. 実際に PubMed で検索すると, synthetic biology 関連の全文献 (1023 件, 2011 年 8 月現在) の半数以上を, 2010 年以降に出版された新しい文献が占めている. この synthetic biology ブームの背景には, ゲノム解析を始めとする網羅的かつ要素還元主義的な OMICS 研究の進展が関係している. つまりは OMICS 研究により得られた生体構成成分の種類や量に関する莫大な情報を基に, bottom-up 的手法により生命現象を統合的に捉えようという機運が高まりつつある状況が現れていると考えられる.

Synthetic biology は日本では「合成生物学」と訳されることが多く, 「新たな生物を合成する学問」として強く受け止められているように思う. しかしながら, synthetic biology の定義によれば, 新しい生物を作り出すことはその目的の一断面に過ぎない. Synthetic biology とはむしろ, 生体構成要素に関する知見に基づき新しい生体部品・装置・システムを設計し, これらを合成して得られた生物像を解析し, モデル化することで, より普遍的な生命の仕組みを明らかにしようとする一連の研究の流れを表す. したがって, synthetic biology は, 「合成的生物学」などと訳す方が, より本来の意味合いに近い.

昨年 Craig Venter らにより発表された, 人工合成染色体により生育する *Mycoplasma* 属細菌の創製は, synthetic biology における近年の重大成果のひとつである¹⁾. 彼らは 108 万塩基対から成る *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 のゲノムをデザインして合成し, これをレシピエント細胞である *Mycoplasma capricolum* に「ゲノム移植」して得た細胞が, *M. mycoides* の形質をもつことを示した. 本研究は, 人工染色体が天然物の代替となることを初めて証明したという意味において, 本分野のマイルストーンとなる成果といえる. その一方で, 本研究においても合成ゲノム領域の約半分はまだまだ機能不明であるなど, 生物の仕組みに関する我々の理解はまだまだ完全にはほど遠い. したがって, 生物に対する理解をベースに展開する synthetic biology は, これからも試行錯誤の段階が続くことが予想される.

それでは, synthetic biology の今後の展開を考える上で, 我々はどのような点に注目して生物への理解を進めていけば良いのだろうか? その方向性の一例として, 生物学上の非常識 (= 例外) に着目する方法が考えられ

る. 地球上の全生物は共通祖先をもち, 一定の原理に従って生命活動を営む. このような共通原理は, 見方を変えると制約条件ともいえるが, 我々が考える共通原理がしばしば生物に対して過大な制約条件となっている場合がある. たとえば, かつて生物は高温, 高酸性, 高アルカリ性などの極限環境では生育できないと考えられていたが, 現在ではそのような環境を好んで生育する多数の生物の存在 (= 例外) が知られている. このような極限環境生物の研究を通じて, 生物の habitability (生存適性) に対する我々の理解は大きく進展した. 同様に, 昨年 NASA の研究者らにより報告された, リンの代わりにヒ素を DNA 中に取り込む微生物の発見も注目を集めている²⁾. リンは核酸の構成元素であるために, 全生物に必須の元素であると考えられてきた. 仮にリンがヒ素に置き換わることが可能となると, 生物の必須元素に関する制約条件が一部とはいえ緩和されることとなる. ただし, 本研究に関しては, 実験データの不備を指摘する意見も多く, 実際に DNA 内でリンがヒ素に置き換わっているかについては, いまだ決着は付いていない.

生物学的な例外を探る上で, 実験室内で生物進化を加速させる方法も有効である. 生物は生育に不利な環境中であっても, 遺伝情報の変異を通じて自身を進化させ, 環境に適応する能力をもつ. Mutzel らは, 核酸塩基であるチミンの代わりに, そのアナログ分子である 5-クロロウラシルを取り込んで生育する大腸菌を創生した³⁾. 彼らはチミン要求性の大腸菌に対し, 致死量濃度以下となる 5-クロロウラシルを 5 ヶ月間与え続けることで, その毒性を回避して良好に生育する大腸菌株を取得した. 本菌の DNA 内のチミン:5-クロロウラシルの存在割合は, 2:98 であり, 生物における核酸塩基の要求性に一定の自由度が存在することが示された.

以上のように, 生物システムは安定性と共に, 環境変化に対して柔軟に対応する適応性をもつ. 我々は生物を, その限られた知識の枠に閉じ込めるのではなく, 謙虚な気持ちで生物の能力から学ぶ姿勢をもち続けることが, 今後の synthetic biology の展開において重要となると考えられる.

1) <http://syntheticbiology.org/>

2) Gibson, D. G. et al.: *Science*, **329**, 52 (2010).

3) Wolfe-Simon, F. et al.: *Science*, **332**, 1163 (2011).

4) Marlière, P. et al.: *Angew. Chem.*, **50**, 7109 (2011).