

医療に繋がる合成生物学

吉川健太郎

合成生物学とは、従来の生命科学で得られた知見を基に、生命システムや細胞機能を「創る」ことでその基本原理の理解と応用を目指した研究分野である。この分野は、2000年代初頭から電気工学に倣った遺伝子回路や遺伝子ネットワークの構築に始まり、現在ではこれらを用いて医療を含むさまざまな分野での応用研究が行われている。応用例として、がんの治療や感染病予防などが挙げられる¹⁾。本稿では、医療分野での合成生物学的手法を用いた研究例を紹介したい。

まず始めに、遺伝子組み換え細胞を用いたがん治療の可能性について紹介する。Andersonらは、エルシニア属偽結核菌由来の細胞侵入性タンパク質インベイシンを、クオラムセンシングシステム・低酸素応答プロモーター・アラビノース誘導型プロモーターなどの制御下で発現させ、がん細胞に侵入可能な大腸菌を作製した²⁾。その後、二つの任意のシグナルが共に存在する場合にのみインベイシンが発現するように改良され、がん細胞への侵入を人為的に制御することが可能となった。また、ウィルス感染を介してシグナル伝達系を搅乱する遺伝子や、特定の薬剤感受性を与える遺伝子をヒト細胞内へ導入する手法も考案されている。まずは正常細胞とがん細胞を明確に区別する必要があるが、がん細胞特異的な環境（低酸素状態や特異的なペプチドなど）を感知し、がん細胞のみを標的として毒性物質を放出する細胞やウィルスの作製が可能になれば、化学療法に代わるがん治療の有効な手段になるかもしれない。

次に、ヒトの細胞を特定の条件下で人為的に細胞死に導く手法を示した研究例を二つ紹介する。細胞の内在性システムと合成遺伝子ネットワークを連結させることは、細胞機能や挙動を自在に制御するのに役立つと考えられる。Cullerらは、内在性タンパク質の増加に応答する選択的RNAスプライシングを開発し、細胞の挙動を再プログラミングすることに成功した³⁾。この方法は、通常はストップコドンが生じるが、特定の条件下でのみストップコドンが消失する人工的なスプライシングを用いて標的遺伝子の発現を制御するという仕組みである。具体的な実施例として、疾患関連シグナル伝達経路の異常を感知し、選択的RNAスプライシングによって自殺遺伝子が発現し細胞死が起こるようなシステムが構築された。また、Xieらは、内在性マイクロRNA発現レベルが所定のプロファイルと完全一致した場合にのみ何らか

の細胞応答を引き起こす細胞識別システムを構築した⁴⁾。彼らは、がん細胞の一種であるHeLa細胞において正常細胞と異なる発現レベルを示す5種のマイクロRNAに着目し、これらの制御下で自殺遺伝子を発現させることによって正常細胞に影響を与えることなくHeLa細胞のみに細胞死を引き起こすことに成功した。これらの方法が改良されれば、高度な特異性を持つ細胞特有の条件に基づいた疾病治療の設計が可能になると期待される。いずれも現段階では実用化は困難であるが、ドラッグスクリーニングやがん細胞の発生と成長をモニタリングするのに応用可能であると考えられる。

最後に、遺伝子組み換え体を用いた感染症予防の研究例を紹介する。デング熱はデングウィルスが原因の感染症の一種で、ネッタイシマカの媒介によって毎年多くの感染者が出ている。ウィルスに対する有効なワクチンがなく、罹患率を減少させるためにはシマカの駆除方法が重要となる。Fuらは、メス特異的致死遺伝子を有する遺伝子組み換えシマカを用いた野生シマカの駆除方法を開発した⁵⁾。彼らは、メスの間接飛翔筋で高発現している遺伝子を改良し、オスには影響がなくメスのみが特定の条件下で致死（実際は飛翔不可能になる変異）となるような組み換え体を作製した。組み換え体を大量に野外に放飼すると、野生のオスと組み換え体のオスが競合し、メスとして生まれた子孫は繁殖できず、野生のシマカが徐々に減少していくという仕組みである。実際にマレーシアなどで野外実験が行われ、良好な結果が得られているようであるが、突然変異体の出現や生態系の搅乱などの懸念から世界中で論争が巻き起こっている。

本稿で紹介した研究例は技術面や倫理面において解決すべき課題が多く、実用化への道のりはまだ遠いと言わざるを得ない。しかしながら、合成生物学的手法を用いた医療は21世紀の新しいアプローチとして大きな可能性を秘めており、今後の研究の発展に期待したい。

- 1) Ruder, W. C. et al.: *Science*, **333**, 1248 (2011).
- 2) Anderson, J. C. et al.: *J. Mol. Biol.*, **355**, 619 (2006).
- 3) Culler, S. J. et al.: *Science*, **330**, 1251 (2010).
- 4) Xie, Z. et al.: *Science*, **333**, 1307 (2011).
- 5) Fu, G. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 4550 (2010).