

無細胞系からホムンクルスへ

車 愈 激

ホムンクルスとはフラスコの中でつくられる人工生命体のことである。16世紀初頭のスイスの錬金術師パラケルススが、人間の精液を蒸留器に密閉し腐敗させた後、人間の血液を毎日与えて40日間インキュベーションすることで小さな人間を誕生させたという。もちろんこれは、ただの伝説上の話で事実ではない(と思う)が、現代の合成生物学のある分野では、わりと本気で人工細胞(人工生命)の実現化をめざしている。

合成生物学は、膨大な個々の知見から生体システムを再構築し、理解しようという学問分野であり、生体分子を実験的に扱いシステムを組み上げるアプローチと、分子間のネットワークを解析しシステムとして理解する2つのアプローチに大別される。手先の器用な日本人は前者においていくつかの成果を出しており、特に細胞サイズの脂質膜小胞(リボソーム)をもちいた、疑似細胞の構築はオリジナリティーのあるものが多い。このリボソームの内空間に無細胞タンパク質合成系(無細胞系)を閉じ込めることで、内部でタンパク質合成をすることができる(図1)。無細胞系はその名のとおり細胞を介さずに任意のタンパク質を合成できる試験管内システムであり、DNA(またはmRNA)を投入し温めれば誰でもタンパク質をつくることができる。この無細胞系とリボソームをうまく用いることで、タンパク質合成だけではなく、ジーンサーキットやRNA複製りなどより高度な反応系へと成長させることができる。

しかしリボソームは内部が閉鎖的なカプセル状の構造であるため外環境とコミュニケーションをとることができない。そのため、内部の基質やエネルギーを使い切ってしまうと反応は止まってしまう。つまり死んでしまう。この問題を解決するためにNoireaux²⁾たちは、ATPやアミノ酸など比較的小さい分子を通過させる、膜孔タンパク質 α ヘモ

リジン(α HL)を合成することで、リボソーム内部での合成反応時間を数日間伸ばさせることに成功している。これは、単に内部のタンパク質合成量を増加させたという意味だけではなく、外環境から食物を摂取したという生物らしさを具現化した意味においても興味深い。

α HLの場合ATPを直接摂取しているが、より生物らしさと言う意味ではエネルギーを生産できた方がよい。ATP合成酵素はミトコンドリア内膜に存在する膜タンパク質複合体であり、膜を介した H^+ (または Na^+)の濃度差からATPを合成する。*Bacillus*由来の F_0F_1 -ATP合成酵素(F_0F_1)の場合、8種類の構成タンパク質からなる総分子量約550 kDaの超分子複合体である。上田ら³⁾のチームは細胞抽出物を使用しない独自の再構築型無細胞系をもちいて、8種類すべてのタンパク質を合成しリボソーム膜上に F_0F_1 を構築する試みをおこなっている。機能を維持した F_0F_1 が合成できれば、たとえば光依存的な H^+ ポンプであるバクテリオロドプシンと組み合わせることで、光エネルギーからATPを合成できる人工細胞小器官を構築できるかもしれない。

また、Kanedaらは細胞と細胞の接合面にトンネル構造を形成し、細胞内物質の流動を司るコネクシン⁴⁾を合成した疑似細胞の構築に成功している。さらに、構築した疑似細胞と生細胞の間で蛍光分子が移動することも観察している。この研究のおもしろい点は、 α HLが外環境とコミュニケーションを取ったことに対して、他細胞との直列的なコミュニケーションを再現したという点である。もし、コネクシンをリボソーム膜上に持つ人工細胞が構築できれば、膜上にできたトンネルを介して、大腸菌でいうF因子のようなDNAの交換がおこなわれるかもしれない。これにより、遺伝子の多様性が生み出されるかもしれない。人工細胞における進化の土台となるだろう。進化は生命の持つ特徴の一つである。

このように、人工的に生体膜を構築しようという研究には、その先により大きなスケールの物語が待ち構えている。これら一つ一つの膜マシナリーを構築していくことも大事だが、構築したそれらの膜マシナリーを相互に関連づけ、膜という場を舞台にした生体システムを立ち上げていくことが、人工細胞構築のための重大な鍵になるのではないだろうか? 現代のホムンクルスの実現化が今後ますます加速することを期待している。

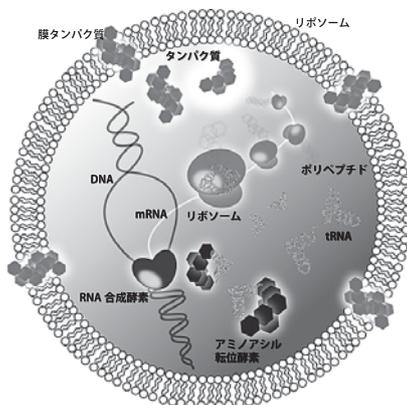


図1. リボソーム内タンパク質合成

- 1) Kita, H. *et al.*: *Chembiochem*, **9**, 2403 (2008).
- 2) Noireaux, V. and Libchabe, A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 17669 (2004).
- 3) Kuruma, Y. *et al.*: *Methods Mol. Biol.*, **607**, 161 (2010).
- 4) Kaneda, M. *et al.*: *Biomaterials*, **30**, 3971 (2009).