

「細胞を創る」研究とその展開

特集によせて

木賀 大介

作る、造る、と、創る。今世紀に入っの、生命に関する情報の蓄積と、生体高分子合成技術の進展は、合成生物学、という分野として統合され、生命の諸階層で新しい組合せを創り出すことを、より容易にしている。この状況をうけて2005年に駆け出しの研究者たちの学際的な集まりによって活性化した「細胞を創る」目標への構成的なアプローチは、種々の成果の獲得とともに、そのアプローチを適用できる分野を広げつつある。本特集では、その拡大のフロンティアにある非天然生物学(Xenobiology)や哺乳類細胞の活用などに関する諸研究をまとめ、この分野にさらなる前進が期待されることをお示ししたい。

合成生物学という方法論でこの生命の新しい組合せを効率よく創出するためには、ウェットとドライの両手法を組み合わせることが重要である、と認識されてきた中で、本特集は前者に重きを置いている。たしかに、合成生物学では後述するように、生命が多階層からなるシステムであることを意識し、数理モデルに基づいたシステム科学を活用することを念頭に置く必要がある。しかしながら、まずは、組合せのパーツを得て、続いて、新たな組合せを構築しない限り、フロンティアの拡大は始まらない。そこで本特集を、これらパーツやシステムの合成の紹介に主眼を置いて編成した。

細胞を創る研究についての構成的なアプローチは、生命現象を理解するための、伝統的な再構成実験の延長にある。生命システムの機能が発揮されるメカニズムを理解するためには、システムの構成要素を単離するだけでなく、要素を組み合わせることで機能が再構成されることを確認することも重要であり、実際、再構成実験は、リボソーム、RNAポリメラーゼ、ATP合成構成酵素の研究の鍵であった。そして、システムの理解は、構成要素の新たな組合せの達成による工学的展開の基盤であることも間違いない。

システムの理解と活用については、システムをありのままに記述するのみならず、観察結果を取りまとめた後の抽象化を介した理解と活用が重要である。この点について、本段落では本特集の各記事を簡単に補足する。詳細については、本誌91巻6号の「合成生物学の隆起」の特集内での拙記事の参照をお願いしたい。自然科学と工学の一般について、抽象化の一形態が数式の活用であり、数式のメリットは、複数のシステムそれぞれを記述する数式を組み合わせ、より大きなシステムの動作を予測できることにある。この一連の流れは、万有引力の

法則の発見とその応用についての、プラーエによる観察、ケプラーによる惑星運動の法則の発見、ニュートンによる抽象化・一般化による理解、ハレーによる彗星の回帰の予言、海王星の発見や人工衛星の軌道デザインに見ることができる。ここで、システムの数式による記述については、初期値やパラメーターを変化させた際の、数式の挙動と現実の挙動とが一致していることが重要になる。合成生物学でまず達成されたことは、原核生物の2個の遺伝子からなるシステム内での相互作用について、生化学的なメカニズムを記述した数理モデルの挙動と実際の細胞の挙動が一致することであった¹⁾。続いて、このシステムに細胞間通信や遺伝子大量発現といったシステムを組み合わせてより大きなシステムを設計・構築した際にも、その上位階層システムについての数理モデルや地形モデルの挙動と生きた細胞の挙動とが、おおむね一致することまでが示されている^{2,3)}。

本特集で触れられる「細胞を創る」合成生物学のフロンティアの研究も、今後、モデル化との組合せによって生物工学の基盤となることが間違いない。細胞機能の中心であるセントラルドグマを創り改変する構成的アプローチについて、清水らの記事は翻訳系の再構成と改変、市橋らによる記事は人工細胞内での複製を活かした進化について紹介する。どちらの研究にも、すでに数理モデルが活かされているとともに、生物の根本を変えるという意味で非天然生物学(Xenobiology)としての観点が含まれている。さらに、合成生物学では、多細胞生物、とくに哺乳類細胞についても多くの進展が見られている。中西らによる記事は、哺乳類細胞の発現制御にかかわるパーツについて紹介している。田川による記事は、複数種類の分化細胞からなる「人工生命体」としての*in vitro*システムを、幹細胞から分化誘導して構築できることを紹介する。そして、生物の根本を変えること、ヒトを含めた哺乳類細胞を操作すること、どちらも社会的な反響が大きな研究であることは間違いない。その意味で、「細胞を創る」研究とその展開のみならず、生物多様性条約についての新たな議論が生じている今、研究と社会のかかわりについての林による記事についても、ぜひ一読をお願いしたい。

- 1) Gardner, T. S. *et al.*: *Nature*, **403**, 339 (2000).
- 2) Sekine, R. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 17969 (2011).
- 3) Ishimatsu, K. *et al.*: *ACS Synth. Biol.*, **3**, 638 (2014).