

ネオバイオ分子： 未知なるバイオ分子との遭遇

特集によせて

藤井 郁雄

ヒト遺伝子の総数は約2万2千個であり、mRNAの選択的スプライシングなどの結果、タンパク質の数は、10万～30万個存在するといわれている。しかし、この膨大な数のタンパク質も、アミノ酸の組合せによる分子多様性を考えると、浜辺の砂の一粒に過ぎない。たとえば、100残基の比較的小さなタンパク質でさえ、その多様性は20の100乗（=約 10^{130} ）に達し、これは全宇宙の原子数よりも多い。すなわち、現存する核酸やタンパク質などのバイオ分子は、地球生態圏に適応した分子進化の産物であり、地球上の水・大気・温度の特殊な環境下で、ほんの一部の配列空間が探索されたに過ぎない。分子進化は、環境が異なれば、異なる進化が起こるのは周知の事実である。したがって、タンパク質や核酸の膨大な多様性の中には、未知の配列空間をもつ優れた機能のバイオ分子が存在することは明らかである。このような未知のバイオ分子を「ネオバイオ分子」と名付ける。

これまで多くの研究者が、ネオバイオ分子の創生に夢と情熱を傾け、試行錯誤を繰り返してきている。ネオバイオ分子の創生は、物理、化学、生物の境界領域における最終目標の一つであろう。この30年の遺伝子工学やタンパク質工学のめざましい進展は、タンパク質の大量調製や遺伝子操作による変異型酵素の調製を可能とし、今や、タンパク質は、対応するDNAを合成するだけで機械的に調製できる時代である。また、タンパク質の大量調製技術は、構造生物学の進展にも大きく貢献し、現在では約10万におよぶタンパク質立体構造が明らかにされている。しかしながら、このような精密な立体構造情報をもとにして計算科学を駆使しても、新しい機能をもつネオバイオ分子を創り出すまでには、未だ到達していない。一方、ネオバイオ分子の創生を目指すもっとも有力なアプローチとして、「進化分子工学」のさまざまな手法が開発されてきている。これは自然界における進化の過程「多様性の創出と選別」を人為的に模倣して、試験管の中で分子ライブラリーを構築し、目的とするバ

イオ分子を選別する方法である。多種多様な分子を一挙に合成して選別する「コンビナトリアル・ケミストリー」が知られているが、進化分子工学では、生物的な増殖と変異プロセスを導入することで単なる選別ではなく「進化」するところが興味深い。実際にファージ表層提示法を利用して、人工生体触媒や生理活性物質の開発が行われている。この研究でもっとも進んでいるのが、抗体タンパク質であり、ヒト遺伝子から膨大な抗体ライブラリーが作製され、抗体医薬品が開発されている。その後、酵母やDNA、またリボソームを使ったさまざまな進化工学的手法が考案され、また非天然アミノ酸や無細胞翻訳系といった生細胞によらないタンパク質合成技術も長足の進歩をとげている。しかしながら、このような進化分子工学的手法を利用したとしても、バイオ分子のもつ膨大な配列空間のすべてを探索することは不可能なのである。そこで、必要になるのが、効率的な配列空間の探索である。すなわち、これまでに独自に進んできた生体分子科学（構造生物学やデノボ分子設計）と進化分子工学とを融合・統合し、ネオバイオ分子が存在する配列空間を予測して効率的に選別することである。このネオバイオ分子を創生するための研究を、「ネオバイオ分子工学」と呼ぶことにした。

ネオバイオ分子工学では、ネオバイオ分子ライブラリーの構築、ネオバイオ分子の選別、ネオバイオ分子の構造機能解析およびバイオ分子と機能有機分子との複合化をする四つの研究領域が密接に連携し、新しい医薬品やバイオ触媒などの創出原理および技術基盤の確立を目指す。近年、単一細胞でのスクリーニングを可能にするFACSセルソーターや膨大なライブラリーの迅速な解析ができる次世代シーケンサーが汎用化され、本研究の円滑な研究遂行が可能になってきている。本特集では、ネオバイオ分子工学における四つの研究領域から先端的なアプローチを紹介する。本稿がこの研究領域のより良い理解の一助となれば幸いである。