

合成生物学による新しい生命科学研究

花井 泰三

細胞を多数の相互作用する生体分子ネットワークからなるシステムとして捉える「システム生物学」と呼ばれる研究が行われている。しかし、すべての生体分子ネットワークが十分には理解されていないため、真の意味での「システム生物学」は完成しておらず、現状では、遺伝子、mRNA、代謝物などの大量のデータを「眺めて解析する生物学」にとどまっている。

一方、このような生体分子ネットワークを「眺めて解析する生物学」から、「創って解析する・利用する生物学」への展開することを目指し、2000年頃から米国で合成生物学 (synthetic biology) という研究が行われている。「創って」と言っても「無から生物を創る」ことを指しているのではない。生命科学の面では、同定済みの相互作用する生体分子を組み合わせた人工遺伝子回路 (genetic circuit) を設計して、発振回路^{1,2)}などの特定の生体内現象を再現させようとする試みがなされている。また、生物工学の面では、別の生物由来の酵素遺伝子を複数組み合わせた人工代謝経路を設計し、その生物が本来生産できない物質を大量生産させる試み³⁾が行われている。今回は、前者の人工遺伝子回路について紹介したい。

2000年以降、トグルスイッチ⁴⁾、加算回路⁵⁾、発振回路などの人工遺伝子回路が開発され、より確実動作するよう改良されてきた。いずれの回路も、プロモーターとそれに対応するリプレッサーを、リプレッサーの阻害剤を添加すれば遺伝子発現がONになるスイッチとして考えて、人工遺伝子回路に利用している。たとえば、*lac* プロモーターと *lac* リプレッサーと IPTG の関係を考えていただきたい。他にもこのような組み合わせの分子はあるので、複数のスイッチが存在することになる。これらのスイッチを組み合わせることで、複雑な現象をおこす人工遺伝子回路を構築することが可能となる。

トグルスイッチ⁴⁾は、もともと電気回路のスイッチの名前である。この電気回路のスイッチでは、A、B二つの電球があったとした場合、スイッチが一方に動くとAがONでBがOFF、もう一方にスイッチが入るとAがOFFでBがONになる。 λ ファージの溶原化状態と溶菌状態の切り換えでは、PRおよびPPMプロモーターとそれらに対するリプレッサーがこれとよく似た働きをしており、このような現象を起こす人工遺伝子回路をトグルスイッチと呼ぶようになった。二つの異なるa、bプロモーターの下流に、aのプロモーターの下流にはbのプロモ

ーターに対するbリプレッサー遺伝子を、逆に、bのプロモーターの下流にはaリプレッサー遺伝子を配置する。初期条件では、aプロモーター、bプロモーターどちらからの発現が行われるかはわからないが、aリプレッサーに対する阻害剤を添加すると、bプロモーターからの発現は阻害され、aプロモーターからの発現が誘導される。菌体を回収し、培地を入れ換えた後、bリプレッサーに対する阻害剤を添加すると、aプロモーターからの発現は阻害され、bプロモーターからの発現が誘導される。さらに、プロモーターの強度やリプレッサーの分解速度などの要素で、トグルスイッチの安定性が変化することを、実験的にも理論的にも明らかにすることができた。理論解析の分野では、このようなシミュレーションや安定性の解析は昔より広く行われており、実験により理論の正しさが確認された。

誌面の都合で詳しく説明できないが、発振回路を組み込んだ大腸菌では、レポーターとして導入したGFPなどの蛍光物質が周期的に光る様子が顕微鏡で観察され、その動画²⁾も公開されている。筆者は小さい頃に電気回路で、周期的にLEDが光る電気蛍を作製したことがあるが、まさにその大腸菌版であり、初めて動画を見たときは、意図したように大腸菌が点滅することにとても感動した。

生物にはさまざまな複雑な現象が見られる。それらの現象を解析するために、遺伝子の大量発現、遺伝子破壊を行うことがあるが、その遺伝子や現象が生命維持に重要なものであればあるほど、観察したい現象のみに影響がとどまらないことが多い。このような場合、その現象のエッセンスの生体分子ネットワークを、上述のスイッチなどを組み合わせることで再現し、そのスイッチのプロモーター強度、翻訳効率、タンパク質分解速度を変えることで、さまざまな影響を観測することが可能となる。この際には、理論解析も強力なツールとして利用できる。今後このような解析方法は、生命科学の分野で重要な方法論になると考えられる。

- 1) Elowitz, M. B. and Leibler, S.: *Nature*, **403**, 335 (2000).
- 2) Sticker, J. et al.: *Nature*, **456**, 516 (2008).
- 3) Hanai, T. et al.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **73**, 7814 (2007).
- 4) Gardner, T. S. et al.: *Nature*, **403**, 339 (2000).
- 5) Friedland, A. E. et al.: *Science*, **324**, 1199 (2009).