

# 合成システム生物学の展望

岡本 正宏

## はじめに

2011年度より2015年度まで、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究(研究領域提案型・複合領域)「動的・多要素な生体分子ネットワークを理解するための合成生物学の基盤構築」(<http://www.syn-biol.com/>)が実施された。ここでは、合成生物学の技術基盤を提案し、人工遺伝子回路のデザイン・解析で必要となる情報科学的技術(シミュレーション工学、知識情報工学など)、無細胞系で必要となる工学的技術(進化分子工学、微小流体工学、生体分子化学など)、および細胞内で必要となる生物学的技術(生物化学工学、発生工学、分子生物学など)の3つの分野の基盤技術を有機的に統合し、生物学のリーダーシップで、生物学に必要な技術や情報を、他分野(工学、情報科学)が供給するというコンセプトのもとに進められた。領域の具体的な共通目標は、1)細胞密度・栄養源・生産物を感知し、自ら制御を行い、物質を生産する『自律制御生産細胞』の構築、2)分化誘導補助細胞が、分化状態を感知し、目的の細胞へ分化誘導する『自律制御分化補助細胞による分化誘導システム』の構築、3)多数(10以上)の遺伝子から構成される人工代謝経路を構築し、目的の物質を生産する『人工代謝経路を用いた多段階反応を必要とする目的物質の生産』であった。

個々の具体的な成果はそれぞれ発表されるが、ここではこの領域をより深化させるための技術的展望(期待を込めて)について述べる。

## システム生物学と合成生物学

よく、システム生物学は、トップダウンアプローチであるのに対し、合成生物学は、ボトムアップアプローチであると言われる。では、アプローチが正反対なので、システム生物学と合成生物学の研究は交わることがないのだろうか? 答えはノーであり、今回の領域研究を通じて得た概念的成果として、両者を組み合わせないかぎり合成生物学の発展はないという点があげられる。この成果に至った経緯については後述する。

システム生物学の研究のキーワードは、「相互作用」

である。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、システムを構成する要素(代謝物、タンパク質、遺伝子など)間の関係(アクチベーション、レプレッション、無関係)、すなわち相互作用関係を明らかにし、ネットワーク構造を推定する(『システム推定』)。その後、システムの動的挙動、安定性、システムパラメータの感度解析などを行う『システム解析』、細胞を望みの状態に人為的に制御する『システム制御』と進行する。しかし、システム生物学の研究はそれに留まらず、望みの動的挙動(振動やスイッチなど)を再現するシステムを設計しようとする『システム設計』へと進展する。2000年より前までは、システム設計の研究は、情報科学の技術(数理モデルを用いたコンピュータシミュレーション)を用いて、生体に存在するシステムをヒントにして*in silico*デザインが行われていた。さらに、バイオエレクトロニクス、バイオセンサー、バイオコンピュータなどの言葉で代表されるように、*in silico*デザインされた数理モデルを、電子回路を用いてチップ化(IC化)する研究が盛んに行われていた。この時代の動きは、H. Haken著のSynergeticsの第9章にまとめられている<sup>1)</sup>。この動きは現在、バイオインスパイアード(生物創発)システムの研究へと進展している。一方、この動きとは別に、『システム設計』では、2000年を境に、米国を中心に、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を設計して、振動やスイッチなどの特定の細胞内現象を再現させようとする試みがなされるようになった。また、応用面では、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<sup>2)</sup>が行われるようになった。これが、合成生物学のスタートであり、生体分子を用いて設計した回路を「積み木」と見立てると、積み木を積み上げるように回路を大型化、複雑化することを目指している。すなわち、ボトムアップアプローチである。

このように、システム生物学と合成生物学は起点が異なるものではなく、システム生物学の研究戦略の1つである『システム設計』のアウトカムとして合成生物学があると言える。

合成生物学の問題点

2011年度に新学術領域研究がスタートした時の合成生物学の現状は、「人工遺伝子回路や人工代謝経路は小規模であり、trial and errorで構築されているのが現状であり、合成生物学を展開するための技術基盤は未だ確立されていない」であった。この時点では、技術基盤の充実が人工遺伝子回路や人工代謝経路の大型化、複雑化へのショートカットであると捉えた。確かに5年経った今、領域研究によって情報科学、工学および生物学の技術連携によって当初の目標を達成しようとしているが、人工遺伝子回路や人工代謝経路のサイズの大型化の観点から見ると、さほど進展はない。これは日本に限らず、全世界的に見ても、回路や代謝経路の細胞内への導入技術は着実に進んでいるが、5年前と比較してサイズ面では飛躍的な進みはない。たとえ設計した回路や経路を生体内（細胞内）に導入しても、*in silico*や*in vitro*での結果予想が必ずしも反映されず、生体（細胞）という障壁は解消されないようである。

生体分子ネットワークシステムの制御特性

システム生物学の研究により、生体分子（遺伝子、タンパク質、代謝物など）ネットワークの制御特性が明らかになっている<sup>3)</sup>。

- 1) 多重補償分散システム：集中管理システムではなく、リスク分散システムであるため、あるサブシステムの機能が異常になっても、補償機能が発動する。

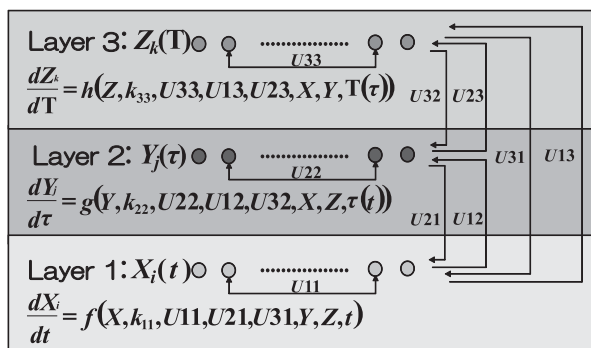


図1. 生体分子ネットワークの多階層構造数理モデル。Layer 1, 2, 3はそれぞれ、遺伝子層、タンパク質層、代謝層を、T,  $\tau$ , tはそれぞれの層の時間スケールを表す。Uはシステム要素間の相互作用で、添字はLayer番号。たとえば、 $U_{12}$ は、Layer1内の要素からLayer2の要素への相互作用を表す。

- 2) ホメオスタシス（恒常性）とアダプテーション（適応性）の共存：酵素フィードバックなどの制御機構を用いて、生体分子の濃度を一定に保とうとする恒常性を保っているが、そのシステム安定点（最適解）を常に保持するのではなく、環境が大きく変動すると、新しい安定点に移動する適応性も保持している。すなわち準安定点（準最適解）を多数内在しており、大きな環境変動で安定点（最適解）を移動させる。
- 3) 耐障害システム：生体分子ネットワークは開放系であるにも関わらず、システムに予期せぬ摂動（障害）が入力されてもバッファークションで摂動に耐える能力を有する。
- 4) 多階層システム：生体分子ネットワークは、遺伝子層（ゲノム層）、タンパク質層（プロテオーム層）、代謝層（メタボローム層）という多階層構造で、層内のみならず、他の層からの制御を受けるようになっている（図1参照）。たとえば、ある代謝経路は、酵素（タンパク質）によって制御を受け、その酵素活性は遺伝子層から制御を受けている。また、代謝物の濃度によっては、直接、代謝物から遺伝子層に対して制御をかけるという構造になっている。階層に分けて制御する構造は、システムへの摂動（障害）へ迅速に対応する能力が強く、情報通信分野においては、オーバーレイネットワーク<sup>4)</sup>としてすでに利用されている。

このような生体分子ネットワークの4つの制御特性は、生物の長い進化の過程で獲得したものであり、工学システムを設計する上で非常に有益なものであることは明らかである。すなわち、これらの制御特性から創発されて、工学システムを設計・開発する研究（生物創発システムの設計・開発）が盛んに行われている<sup>5)</sup>。

しかし、これらの内在する生体分子ネットワークの制御特性は、合成生物学の手法によって設計・開発された人工遺伝子回路や人工代謝経路を生体（細胞）内に導入する時に抵抗派勢力になる可能性がある。そしてその抵抗が人工遺伝子回路や人工代謝経路の大型化、複雑化を阻んでいるかもしれない。すなわち、生体にすでに内在する機能（回路）と人工遺伝子回路との共存・対立の問題がクローズ・アップされる。

前述した4つの制御特性の中で、生体分子ネットワークの持つホメオスタシス能力と耐障害性は、人工遺伝子回路や人工代謝経路を生体内に導入する時にもっとも問題となる。しかし、導入されたものに生体が馴化すると

逆に、アダプテーション（適応性）の能力を用いて、新しい準最適解形成が可能となるだろう。すなわち、生体分子ネットワークが導入回路（経路）を受け入れるならば、生体に内在する機能の強化や新機能の追加のためのより複雑化した人工遺伝子回路（人工代謝経路）のパラメータ条件設定といった戦略が実施できるが、逆に、導入回路（経路）が生体から拒絶（抵抗）されれば、生体分子ネットワークは、人工遺伝子回路や人工代謝経路を big perturbation として捉え、alternative pathway を稼働させることで導入回路（経路）の効果を打ち消すように働くだろう。

### 合成システム生物学の創成・重要性

それでは、合成生物学において、人工遺伝子回路（人工代謝経路）の大型化・複雑化のためにどのような研究戦略をとればよいのだろうか？ 筆者は、生物工学会誌ですでに、図2で表す合成システム生物学（合成生物学＋システム生物学）の創成・発展について述べている<sup>6)</sup>。

これまでの多くの研究は、システム生物学の研究と合成生物学の研究を別の研究手法として捉え、両者を統合する研究戦略をとっていない。人工遺伝子回路や人工代謝経路を導入した後、システム生物学のシステム解析手法を用いて導入回路（経路）の効果の有無を調べ、効果が思うように現れていない場合はその原因を精査する必要がある。特に、*in vitro* で設計し、システムパラメータに関する実験条件を設定した後に生体に導入したにも関わらず、その効果が現れない場合は、生体内に alternative pathway が形成されている可能性がある。すなわち、シ

ステム生物学の手法を用いることで、生体分子ネットワークの導入回路（経路）に対する受理あるいは拒絶かの声を聞く必要がある。このように、合成生物学とシステム生物学の手法を繰り返してループさせることこそ、人工遺伝子回路や人工代謝経路の大型化、複雑化へのショートカットだと考える。

### 合成システム生物学の展望

現在のところ、人工遺伝子回路として1段トグルスイッチ<sup>7)</sup>（オンとオフなど二つの状態が交互に生じるスイッチ）が主体であるが、代謝経路においてより効果的に代謝物質の生産を行わせるためには、酵素の連携制御技術が必要である。そのためには、多段トグルスイッチ（ドミノ型トグルスイッチ）の構築が必須である。このような複数の酵素を含む人工遺伝子回路は、代謝マップの階層とは異なる階層に属することになり、代謝の流束は、異なる階層からの複数の酵素の連携制御を受けて動的に変化することになる。しかし、生体分子ネットワークのタンパク質層（プロテオーム層）には、生体に内在するタンパク質間相互作用があり、前述したように、導入する人工遺伝子回路が生体に受け入れられるかが導入回路の機能発現に直結する。生体との共存のためには、遠回りのように思われるが、「急がば回れ」で、図2で示す合成システム生物学の手法を用いて、生体から受け入れられる回路を設計・開発するのが最良の道であろう。

### 文 献

- 1) Haken, H.: Synergetics-An Introduction, Springer-Verlag, New York (1978).
- 2) Hanai, T. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **73**, 7814 (2007).
- 3) 林 勝哉：酵素反応系の制御機構，学会出版センター，(1978).
- 4) Andersen, D. G. *et al.*: Resilient overlay networks, In Proc. 18th ACM Symposium on Operating Systems Principles (SOSP), 131 (2001).
- 5) Ijspeert, A. J., Masuzawa, T. and Kusumoto, S. (eds.): *Biologically Inspired Approaches to Advanced Information Technology*, Springer-Verlag, Heidelberg (2006).
- 6) 岡本正宏：生物工学，**91**, 309 (2013).
- 7) Gardner, T. S. *et al.*: *Nature*, **403**, 339 (2000).

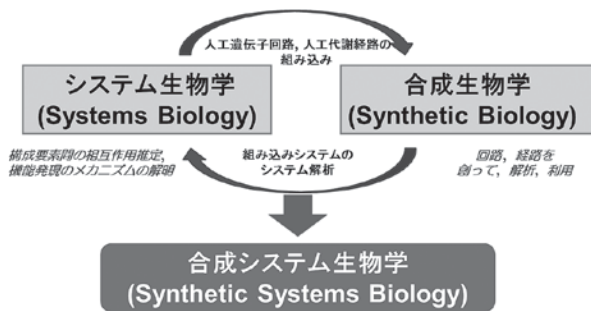


図2. 合成システム生物学