

合成ゲノムで人工細菌を作製

Synthetic genome resets biotech goals

ALLA KATSNELSON 2010年5月27日号 Vol. 465 (406)
www.nature.com/news/2010/100526/full/465406a.html

合成ゲノムで近縁生物種の細胞を「再起動」させることに成功し、
自己複製可能な人工細菌が作製された。

合成生物学は、人間の要求に応じて生物の構成単位を設計し直すという、大胆な目標を掲げる研究分野であり、究極的には実用性が高いと考えられる。また一方では、「自然の生物」対「人工生命体」という明快な定義に挑む試みでもある。

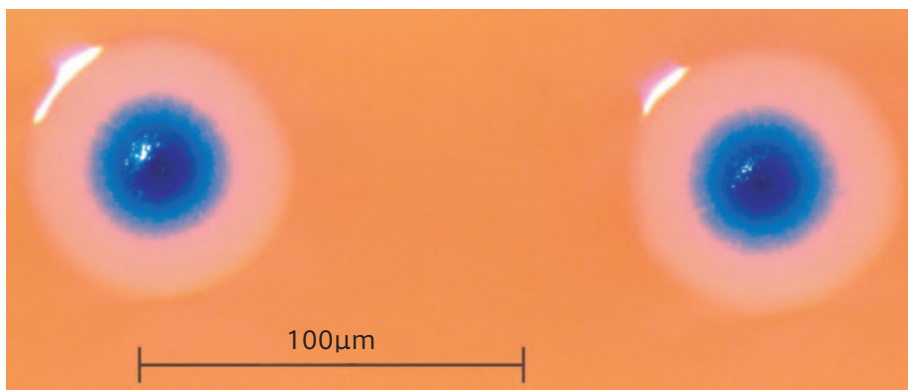
2010年5月、人工的に合成した細菌のゲノムを近縁な別種の細菌細胞に移植して「乗っ取り」に成功したことが発表された¹。これは研究者たちが大いに待ち望んでいたものであり、使われた技術は従来よりもかなり大規模にゲノムを操作できる。「この技術は、ゲノムを完全に設計し直すという究極の目標の達成に、重要なものだと思います」と、マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の合成生物学者 Ron Weiss は話す。

今回、J・クレイグ・ベンター研究所（米国メリーランド州ロックランド）の Daniel Gibson たちは、マイコプラズマという細菌の一種 *Mycoplasma mycoides* から得た高精度のゲノム塩基配列を出発点にした。これを鋳型として、それぞれ約 1000 塩基対の長さの「カセット」とよばれる短鎖 DNA のセットを DNA シーケンシングサービス会社に発注し、作製された「カセット」を酵母細胞に入れた。すると、酵母がもつ遺伝機構によってカセットがつなぎ合わされ、天然のマイコプラズマゲノムの合成コピーができる。最終的に、できあがった 110 万塩基対の合成ゲノムを、*M. mycoides* の近縁種 *Mycoplasma capricolum* に移植した。作製された新しい細胞ではゲノムだ

けが「特注品」だが、研究チームはこの細胞を「人工細胞」とよんだ。なぜなら、*M. mycoides* の特徴を示す分子構成がすぐさま現れたからである。「染色体を入れ替えることで、別種の細胞へと完全に变化したのです」。Venter は 5 月後半の記者会見で、こう述べている。

ここに至るまで、研究チームはさまざまな障害にぶつかった。プロジェクトの最終段階では、合成ゲノムを移植すると細胞が死んでしまう事態に陥った。染色体複製にかかわる 1 個の遺伝子で塩基対が 1 つ欠失していたことが原因だった。この問題を解決し最終的にできた合成ゲノムはしっかり機能し、レシピエント細胞は生存能力があり自己複製できる細菌へと形質転換しており、合成 DNA がコードするさまざまな形質を示した。

この技術は、画期的なエネルギー生成法の開発や、環境モニター用の新規センサーの実現、医薬品量産用の「細菌工場」の構築などへの応用が考えられる。



化学マーカーで青色に見えるのは、合成ゲノムを入れた細胞から作られたコロニー。

次の課題は、遺伝子回路の組み立て方を会得することだろう。つまり、互いに複雑に相互作用する一群の遺伝子を人工的につなげて、必要な形質が現れるようにすることである。今までのところ、約 1 万 5000 ～ 2 万 5000 塩基対の遺伝子回路であれば確実に設計できる。この程度の長さの塩基配列には、およそ 6 ～ 10 個の遺伝子プロモーターが入る。しかし Weiss によれば、これより長い塩基対の場合どんな遺伝子回路でも、「現時点ではちゃんと機能するような設計はできないでしょう」という。必要な形質がさらに多数の遺伝子によって制御されている場合、その特徴を明確に定義付けることは難しく、また、こうした遺伝子群を組み合わせて単一回路にすることはさらに難しいのだ。「新しく組み合わせた複数の遺伝子を一緒に機能させることは、実際にはかなりの難題なのです」と彼はいう。

Weiss は、この課題は最終的には達成できると確信していると話す。しかしながら、すべての研究者が、自然のゲノムを単に修正変更するよりも、こうした遺伝子回路を合成ゲノム内に組み込むほうが効率がよいと思っているわけではない。ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ボストン）の遺伝学者 George Church は、Weiss の意見に賛同している。「ただ、合成生物学に対して、全ゲノム合成を望むのか、それとも、変化させたい部分を合成するだけでいいのか、その結論はまだ出ていないと思います」と彼はいう。

一部の監視団体は、塩基配列データのみを使って生物を再構成することができれば、バイオテロリストも実験室で有害な微生物を合成できるようになるおそれがあると懸念している。しかし、それには技術的にかなり高度な技能が必要だろう。スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の生命倫理学者 Mildred Cho によると、もっと起こりうる確率が高い問題は、実験室で作られた生物が偶発的な事故で外部に流出してしまうことだという。そのため、ベンター研究所チームのように、人工生物と天然の生物を識別する「透かし」DNA 配列を組み込むことが絶対に必要となる。米国のバラク・オバマ大統領は、今回の発表を受けて生命倫理諮問委員会を設置し、

この研究の影響を調査して6か月で報告書を提出させる予定である。

この技術は、実用性があるだけでなく、生物学の基本的な疑問の追求も可能にする。その中には、どれくらいの数の遺伝子があれば細胞は生存できるのか、という疑問も含まれる。そして、そうした最小限の遺伝子をもつゲノムを合成することは、Venter の長年の目標の1つでもあるのだ。カリフォルニア大学サンフランシスコ校の合成生物学者、Christopher Voigt は、ゲノム合成と人工細胞作製の技術はいずれ、絶滅生物を復活させたり、塩基配列を保存するだけで種多様性の目録を作ったりできるところまで行くのではないかと話す。

その実現はまだ遠い先の話だ。現在、

全ゲノムの塩基配列を解読できる研究室はほとんどないし、Gibson や Venter たちも単純な生物を対象にした研究しか行えない。研究チームは、酵母の細胞内機構を利用して合成ゲノムを構築したが、酵母では最大の染色体でもわずか約200万塩基対しかなく、もっと長いゲノムの構築には使えそうにない。「しかし、200万塩基対でも価値があります。この長さは確実に実現可能ですし、このくらいの大きさのゲノムにおさまる有用な細菌はたくさんいますから」と Gibson は話す。

（翻訳：船田晶子）

1. D. G. Gibson et al. *Science* **329**, 52-56 (2010).