シリーズ　研究最前線 ㉟　生命科学部

生命に学び、生命をデザインする

生命科学部 応用生命科学科 生物工学研究室 教授　冨塚　一磨

近年の技術進歩により、生命の設計図であるゲノム塩基配列の解析が、様々な生物種において急速に進みつつあります。約30億塩基対からなるヒトのゲノム配列情報も、今や自宅のパソコンで気軽に閲覧でき、数百塩基対の遺伝子配列を決めることに四苦八苦していた自分の学生時代を思い起こせば、夢のような研究環境が実現しています。一方、製薬企業で長く研究に携わってきた立場からみれば、爆発的に増加しつつあるゲノム情報を創薬に活用する取り組みは期待通りには進んでいないと感じますが、その背景には、『私達はゲノム配列の意味するところをまだほんの少ししか理解できていない』という現実があるのではないでしょうか。

The Genome Project-write

2016年、米国の研究者が中心となって『ゲノムを書く＝生命をつくる』という目標を掲げた野心的なプロジェクト、The Genome Project-write（GP-write）が始動しました。まだゲノムを読むことも覚束ない私達が、それを書くことができるのでしょうか？おそらく最初は試行錯誤の連続となるでしょうが、ゲノムを『設計⇒構築⇒試験⇒学習』するサイクルを回し続けることで、自然界の生物のゲノムを読むだけでは得られなかった知見が蓄積し、ゲノムの設計原理に対する私達の理解が飛躍的に深まると期待されます。実はゲノムサイズの小さな（約100万塩基対）マイコプラズマでは、既に化学合成DNAによる細胞の自己増殖が確認されています（Science　2016）。ただしこれをゲノムサイズのより大きな生物で行うためには、様々な技術革新が必要と考えられています。コストダウンも含めDNAの化学合成における革新はGP-writeで掲げられている重要な技術課題の一つですが、加えて重要なのが、設計、合成されたDNA配列が実際に細胞や個体でどのように機能するかを試験する技術の確立です。

ヒト人工染色体（HAC）を武器に合成生物学に挑む

当研究室では、『合成生物学』と呼ばれるこの新たな研究領域が、生命科学のあり方を根底から変える可能性を秘めていると考え、ヒト人工染色体（Human Artificial Chromosome: HAC）というオリジナルの技術（鳥取大学と共同開発）で貢献すべく準備を進めています。ヒト染色体の安定維持・分配に必要なセントロメアやテロメアという配列のみを含むよう改変されたミニ染色体であるHAC（図）には、従来の遺伝子工学技術では扱いが難しい数百万塩基対の巨大なDNA断片が搭載可能であり、またそれはヒト細胞やマウス個体で安定に保持されます。すなわちHACを利用することにより、設計、合成されたDNA配列の機能をヒト細胞や動物個体で試験することができるのです。この技術を用いて作製されたマウスをトランスクロモソミック（TC）マウス（図1）と呼びますが、例えば百万塩基対を越えるヒト免疫グロブリン遺伝子がHACにより導入されたTCマウスでは、マウス抗体の代わりにヒト抗体がつくられています。このマウスを使うことにより、完全にヒトのアミノ酸配列からなる、より安全性の高い抗体医薬品の開発が可能となりました。ちなみにこのTCマウスから取得された完全ヒト抗体医薬品（ブロスマブ、遺伝性低リン血症治療薬、協和発酵キリン）は本年欧米で承認されています。今後は様々な改変を施した免疫グロブリン遺伝子の合成DNAをHAC上で再構築し、マウス個体で機能させる研究の実施を計画しています。

合成生物学は生命の根幹に迫る知見をもたらすだけでなく、様々な産業応用にも貢献すると期待されています。本年4月の着任以来、研究基盤の立ち上げは道半ばですが、合成生物学への取り組みを軸としつつ、企業での経験を活かした基礎と応用の橋渡しを目指していきたいと考えています。
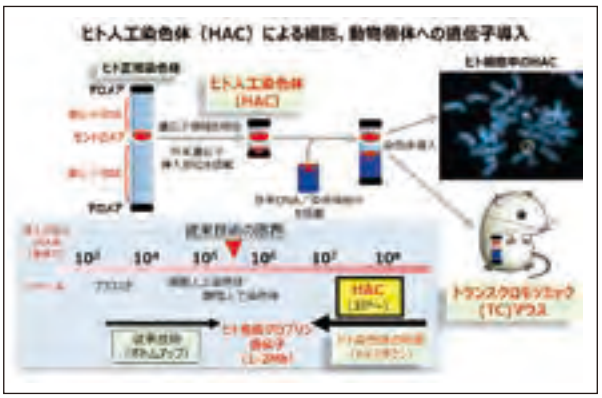
図1　トランスクロモソミック（TC）マウス