# 生命を合成する

遺伝子操作はもはや当たり前の時代になった。生物学者たちは今、ゲノムを合成し、遺伝暗号を変更し、新しい生命体の可能性を探り出そうとしている。もう、そうした研究の危険性を考えるべきときなのだろうか。 Philip Ball記者が専門家たちに尋ねた。

原文:Starting from scratch

Nature Vol.431(624-626)/7 October 2004; www.naturejpn.com/digest

命を設計し直す」。Steven Benner が 1988年にスイスのインターラーケン で開いた会議につけようとしたタイトルだ。 現在、米国のフロリダ大学(同州ゲインズビル)の化学者である Benner は当時、生物の本質的特徴を備えた人工化学システムを生み出す可能性を探ろうと、会議を計画した。

しかし、このタイトルに出席予定者から反対意見が続出した。Benner は、「生命の分子を設計し直す」とトーンダウンせざるをえなかった。「ノーベル賞受賞者のような研究者でも、このタイトルで会議を開けば、遺伝子組み換え反対の暴動がスイスで起こってしまうと確信していた」とBenner は説明する。

Bennerの会議は、「合成生物学」という新しい研究分野のはじまりを明確にした。しかし、この分野は今、単に言いまわしを変えるだけでは隠しようがない懸念を引き起こしている。微生物を設計し直す方法は拡大しており、まったく新しい微生物を組み立てる方法さえ生まれようとしている。こうした進歩は、生物医学と環境工学に途方もない可能性をもたらす。しかし、遺伝子操作やナノテクノロジーについてすでに持ち上がっている懸念を上回るかもしれない潜在的危険性も抱えている。生物学者たちが本当に新しい生命を合成するとば口に立っているとしたなら、技術の悪用や不注意で起こる災害の範囲はきわめて大きなものかもしれない。

ニューヨーク州立大学ストーニーブルック 校のウイルス学者 Eckard Wimmer は 2002 年、合成生物学の潜在的な危険性を如実に示す研究結果を発表した。彼の研究チームは、通信販売されている DNA 断片とインターネット上でだれでも容易に入手できるウイルスゲノムマップを使って、生きているポリオウイルスをゼロから作ったと発表した1。この研究結果は、バイオテロリストたちが、もっと危

険な生物(エボラウイルスや痘瘡(天然痘)ウイルス、炭疽菌など)を作るかもしれないという可能性をあぶりだした。しかも、抗生物質に対する耐性を持たせるということもありえるのだ。

#### アシロマ会議再び?

それ以降、生物学者たちの生命を操作する能力は飛躍的に進んだ。Wimmerがポリオウイルスを作るには3年かかったが、ゲノム解読で名高い、代替生物エネルギー研究所(米国メリーランド州ロックビル)の Carig Venterらは昨年11月、細菌に感染するウイルスをたった3週間で組み立てたと発表した2。自然界には存在しえない機能を持つよう、細菌の細胞内回路に手を加える研究も進んでいる。さらに研究者たちは、生きている細胞に必要な最小限の遺伝子セットを決定する目標にも近づきつつある。そうした最小セットが明らかになれば、新しい生命の創出が可能になるかもしれないのだ。

約30年前、組み換え DNA 技術は人間の健康と環境に危険をおよぼすかもしれないという懸念が高まり、指導的な分子生物学者らによる前例のないリーダー会議が開かれた。1975年2月、米国カリフォルニア州パシフィックグローブにあるアシロマ会議センターに集まった研究者らは、ある種の研究を自主的に差し控え、新技術の悪用を防ぐ対策を始めることを決めた。

今また、新たなアシロマ会議を開くべきときなのだろうか。合成生物学にかかわっている研究者たちは、危険回避の方法についてはさらなる議論が緊急に必要だということで意見が一致しているが、まだ公式にリーダー会議を招集する段階にはない。合成生物学にともなう懸念の一部は、米国のマサチューセッツ工科大学(MIT、同州ケンブリッジ)で今年6

月に開かれた合成生物学第 1 回国際会議の特別セッションで議題にされたが、指針の勧告をまとめようとすることはなかった。

合成生物学にともなう危険性の問題に向き合おうとするのは、合成生物学の研究を続けることで得られるかもしれないものがとても大きいからだ。米国のカリフォルニア大学サンフランシスコ校のタンパク質工学者Wendell Lim は「合成生物学がうまくいけば、欠陥のある細胞機能を修復したり、腫瘍を標的にしたり、特定のタイプの細胞の成長や再生を刺激したりして、さまざまな病気の治療が可能になるかもしれない」と言う。別の研究者たちは、複雑な薬剤を作る細菌や、日光から水素を作る細菌を作り出したいと考えている。水素はきれいなエネルギーとして、車や発電所での利用が期待されている。

細胞は、機械や電子機器のように、巧妙に設計された装置だと理解されている(もちろん、その設計は製図板の上ではなく、進化によって行われたのだが)。合成生物学の登場は、そうした「設計された」細胞の仕組みを解明するうえでたどり着いた、当然の結果といえる。細胞の機能は、相互作用する遺伝子の回路によって生じる。科学者たちが1990年代にこうした回路の見取り図を作成し始めたとき、彼らは自然な成り行きとして、細胞の回路に手を加えることができるだろうかと考え始めた。

### 相次ぐ研究成果

2000年、プリンストン大学(米国ニュージャージー州)で研究していた生物物理学者Michael Elowitzと Stanislas Leiblerは、蛍光タンパク質の生産量が周期的に振動する遺伝子回路をゼロから設計した。この回路でプログラムされた細菌は、周期的に蛍光を発した3。別の研究者たちはこの成果をもとに、外部のシグナ

3

ルでオンやオフになる回路や、細菌の個体密度を制御できる回路を作った<sup>4,5</sup>。

今、細胞の回路網を変える方法の研究に取 り組む研究者が増えている。たとえばLimは、 細胞内や細胞間でシグナルを運ぶタンパク質 のいくつかを取り替えた。その結果、細胞は 環境からの種々の入力に反応するようになっ た<sup>6,7</sup>。ローレンスバークレー米国立研究所の 化学工学者 Jay Keasling は、強力な抗マラリ ア薬「アルテミシニン」の前駆物質を合成する ための回路を大腸菌(Escherichia coli)に組み 込んだ。アルテミシニンはヨモギから得られ る物質だが、今のところ、広く使われるには 高価すぎる。回路を組み込むには、ヨモギや ビール酵母などほかの生物から 10 個の遺伝 子を大腸菌に導入し、その発現レベルを注意 深く調節することが必要となる8。もし、この 方法で安く確実に薬を作ることができれば、 マラリアの治療方法が変わるかもしれない。

また別の研究者たちは、遺伝子やタンパク質の基本構成要素の研究を続けてきた。自然界のタンパク質は20種のアミノ酸でできている。この20種からは膨大な種類の機能を持つタンパク質が作られる。しかし、タンパク質の構成要素の種類を増やせば、新しい機能を持つ生体分子の設計が可能になるかもしれない。たとえば、タンパク質をベースにした、細胞内での分解作用に耐える薬などだ。

現在はスクリプス研究所(米国カリフォルニア州ラホーヤ)に所属する化学者 Peter Schultzは1989年、細菌の特定のタンパク質に自然界では使われていないアミノ酸を組み入れさせる方法を発見したと報告した。この方法で、微妙に異なる活性を持つ酵素が得られた。それ以来 Schultz は、自然界では使われていない80種を超えるアミノ酸をタンパク質に組み込んでいる。

# 細菌 DNA を合成へ

同じ1989年、Bennerは、自然界では使われていない塩基対を細胞のDNAに挿入させることに成功した10。従来のDNA塩基対とは異なるものの、DNA塩基対として機能する分子の理解が進めば、原始時代の地球に存在したかもしれないDNAの化学的祖先の候補や、ほかの世界で生命現象を担っているかもしれない遺伝システムについて知るきっかけとなるだろう。「私たちが開発した人工遺伝システム

は、5年ほど後には、繁殖し、進化し、学習し、環境の変化に反応する人工生命の遺伝システムとして働いているだろう。これは、地球起源ではない生命がどのように出現しうるかを明らかにするのに役立つはずだ」と Benner は予測する。

生物学者たちが細胞の 回路やそれを構成する分

子を形作ることができるようになる一方で、DNAの自動化学合成技術も進歩し、全ゲノムを設計し、組み立てることが可能になりつつある。Venterが昨年11月に発表した短期間でのウイルス合成は、DNA合成装置の性能向上の証だった。予測されるところでは、来年の装置は約100万塩基対の配列を作ることが可能になるという。これは、性行為感染症を起こす細菌、クラミジアのゲノムとほぼ同じ大きさで、大腸菌ゲノムの約4分の1だ。

米国ワシントン州ボセルにある DNA 合成企業ブルー・ヘロン・バイオテクノロジーの John Mulligan 社長は「細菌ゲノムは現在の DNA 合成技術の射程圏内にある」と話す。しかし、細菌のゲノムは、細胞および細胞に備わっている生化学機構の中に埋め込まれなければならない。このため、細菌の合成はウイルス合成よりもはるかに難しい。それでも挑戦は行われている。Venter は 2002 年 11 月、機械で合成した DNA から始めて単純な細菌を作る計画を発表し、世間の注目を集めた。

## どう規制すべきか

しかし、新しい細菌ゲノムを作ることは、単なる化学の応用問題ではない。細胞内の回路網も設計しなければならないからだ。それが問題を難しくしているので、単純化するのはよい方法だ。MITのコンピューター科学者Tom Knightは「複雑さを理解しようとするのではなく、複雑さを取り除くことを考えればよいのだ」と言う。彼は合成生物学に工学者の視点を持ち込んでいる研究者である。

Knight はこの方針に沿って、もっとも単純な生物のひとつである Mesoplasma florumを研究している。この細菌は 682 個の遺伝子しか持たない。この細菌のゲノムの概要配列



生命の再設計: Steve Benner(左)と Wendell Lim は、生きている細胞の中のタンパク質と DNA を設計し直す研究に取り組んでいる。

は昨年完成され、代謝経路はマッピングされている。ゲノムは793キロベースで、不必要なDNAはほとんど含んでいないように見えるが、Knightはさらに単純化できると考えている。彼は今、その回路網をマッピングしてコンピューター上でモデル化し、さらに何を取り除くことができるかを調べている。

これらの技術が、アシロマリーダー会議開催のきっかけとなったのと同じ問題を引き起こしている。分子生物学者たちは当時、細菌(場合によっては、さらに高度な生物も)の遺伝子をいかようにも組み換えることができる道具を、すでにすべて持っていることに気づいた。細菌の遺伝子を操作して、ヒトインシュリンなどの薬を低コストで作らせることができるかもしれないと期待され、実際、すぐに実現された。心配されたのは、遺伝子を組み換えられた細菌が環境中でどう振る舞うのか、だれにも分からないことだった。たとえば、毒性を持つことはないのか、というようなことを。

合成生物学の登場によって、問題はいっそう難しくなった。合成の試みに制限を設けるべきか。もし設けるなら、どのような制限であるべきか。また、それをどのようにして守らせるべきか。たちのよくない組織や、さらには国家が資金を出している生物兵器開発計画などが、この技術を危険な微生物の合成に使わないようにさせるにはどのような対策がありえるか。

分子科学研究所(米国カリフォルニア州バークレー)のRoger Brent所長は、「ひとつの選択肢は、DNA合成には許可を必要とすることだろう」と提案する。しかし、Brentはこうつけ加える。「もっと重要なことは、コンピュー

ターウイルスを多量に作り出しているような ハッカーたちのサブカル世界を、合成生物学 では育てないようにすることだ」。コンピュー ターハッカーたちは、特別に巧妙でする賢い ウイルスプログラムを作ることで仲間の尊敬 を得ようとする。Brentは、合成生物学の研究 者たちには、研究目的ではない派手な芸当に 夢中になったりせず、合理的に考え行動でき る実験室文化を奨励するよう促している。

#### 悪用防止と制御技術

今のところ DNA 合成は許可制とはなっていないが、一部の DNA 合成企業は、無責任な研究をうっかり手助けしてしまうことを避けるため、独自の自衛策をとってきた。ブルー・ヘロン・バイオテクノロジー社のMolly Hoult上級副社長は「わが社への DNA 合成の注文はすべて、『生物学的危険物』のデータベースに照らしてクロスチェックしている」と話す。データベースに似通ったものが見つかった場合は、同社は注文品を生産する前に、顧客の研究についてさらに調べてみる。もし、問題がないことが調査で容易に確かめられなければ同社は注文を断る。「私たちは、問題があるかもしれないビジネスとは、かかわり合いになるのを避けている」と Hoult は話す。

このような自衛策はやがてだれもが守るべきルールとなるかもしれない。さらに、合成生物学の悪用を防ぐため、科学者たちは政府の情報機関に密接に協力することを求められるようになる可能性もある。昨年11月に発表された米中央情報局(CIA)の機密扱いでないレポートは、合成生物学は「既知のいかなる病気よりも危険な」病原体を作り出すかもしれない、と警告し、「情報機関と生物科学コミュニティとの従来とは質的に異なる協力関係」を提唱した。特に、生物科学コミュニティは、「生きているセンサー網」のように機能し、兵器として使えるかもしれない技術の進歩については政府に報告することを求められることもあり得るだろう11。

しかし、合成生物学のもっとも深刻な問題がバイオテロの可能性であるかは明確ではない。プリンストン大学の電気工学者Ron Weissは、細菌の細胞内の回路に手を加える研究を行っている。彼は、有害な細菌に抗生物質耐性遺伝子を加えることは比較的簡単で、原理的には1970年代から可能だったと指摘する。

しかし、その方法は生物戦争の手段として、さして注目されてはこなかった。新しい生物を作るよりも、単に既存の有害な生物を増やし、放出するほうが簡単で安価だからだ。「私がテロリストなら、有害な細菌にさらに手を加えることは、限られた費用で最大の損害を与えるための最善策ではないと判断するだろう」と Weiss は話す。

合成生物学の、故意に引き起こされるわけではない危険性を予測することはさらにずっと難しい。たとえば、まったく新しい能力を持った細菌が開発されたら、いったいどうやってそれを制御下におけばいいのだろうか。

ひとつの方法は、組み込み型の安全装置を使うことかもしれない。たとえば、細菌には生まれつき、クオラムセンシング(密度依存性遺伝子発現)という、高い個体密度に反応する能力が備わっている。この能力を細菌に組み込んで自滅機構を活性化させる方法が考えられる。もうひとつの選択肢は、コンピューターの論理ゲートのように機能する遺伝子回路を作り、細胞分裂の回数を数える方法だ。細胞は、あらかじめセットされた回数、分裂してしまうと死ぬことになる。

Weissは、こうした方法を試す実験をすでに行った。残念ながら、わずか数日で突然変異株が現れ、個体数制御メカニズムを回避してしまった5。しかし、Weissは、数段階の防御を設けることで問題を解決できると考えている。実際、自然界でみられるクオラムセンシング能力を持つ細菌には、そのような冗長性が組み込まれているらしい。そうした細菌が、自身の個体数制御機構を回避するような進化をすることはない。「自然界では、私のやろうとしていることがすでに実現されているのだ」と Weiss は話している。

# 予測しきれないリスク

合成生物学はどんどんと発展していくものなので、悪意によるものにせよ、不注意によるものにせよ、不注意によるものにせよ、起こる可能性のある問題すべてを予測するのは難しいだろう。アリゾナ州立大学バイオデザイン研究所(米国同州テンピ)の所長でバイオテロの専門家 George Poste は「今後10年で発生する問題は無限といえる。すべての危険性を予測することは無理だ」と話す。「ほとんどの研究者はまだ、細胞から分離した生物学的材料で研究をしている。だか

ら今のところ、実験室から逃げ出しそうなものはなく、当面の危険性についてはそれほど心配していない。しかし20年経てば、状況はまったく違っている可能性がある」とPosteはつけ加えた。

Posteは、危険が現れたときにそれを定量化するのに役立てようと、新しい技術発展について「危険因子」を数え上げる方程式を開発している。彼はこれを「リスク計算法」と呼んでいる。この方程式は、危険性があるしきい値に達すると警報を鳴らす。まだ未熟な道具であることは仕方がないことだが(Posteの方程式は、新技術を悪事に転用するのに必要な時間など、十分に定量できない因子を含んでいる)、少なくとも目前の危険と遠い将来の危険とを見分けるのには役立つかもしれない。

危険性を的確に予測することは難しく、アシロマ会議のような会議を今開いたとしても、出席した研究者たちは幻影と格闘することになるだけかもしれない。だから今のところ、話し合いは非公式にとどまっている。「確かにもっと議論すべき問題だ。私たちは、この問題をまだ十分に理解してはいない」とWeiss は話す。

合成生物学は遅かれ早かれ、現在予測されている危険性よりもはるかに多くの危険に直面するかもしれない。Poste が言うように「生物学がいつまでも無害なままの存在であるとは限らない」のだ。

### Philip Ballはネイチャーの編集顧問。

- Cello, J., Paul, A.V. & Wimmer, E. Science 297, 1016–1018 (2002).
- Smith, H. O., Hutchison, C. A., Pfannkoch, C. & Venter, J. C. Proc. Natl Acad. Sci. USA 100, 15440– 15445 (2003).
- 3. Elowitz, M. B. & Leibler, S. *Nature* **403**, 335–338 (2000)
- Gardner, T. S., Cantor, C. R. & Collins, J. J. Nature 403, 339–342 (2000).
- You, L., Cox, R. S., Weiss, R. & Arnold, F. H. Nature 428, 868–871 (2004).
- Dueber, J. E., Yeh, B. J., Chak, K. & Lim, W. A. Science 301, 1904–1908 (2003).
- Park, S.-H., Zarrinpar, A. & Lim, W. A. Science 299, 1061–1064 (2003)
- Martin, V. J. J., Pitera, D. J., Withers, S. T., Newman, J. D. & Keasling, J. D. Nature Biotechnol. 21,796– 802 (2003).
- Noren, C. J., Anthony-Cahill, S. J., Griffith, M. C. & Schultz, P. G. Science 244, 182–188 (1989).
- 10. Switzer, C., Moroney, S. E. & Benner, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 8322–8323 (1989).
- 11. The Darker Bioweapons Future (Office of Transnational Issues, CIA, OTI SF 2003-108, 2001); http://www.fas.org/irp/cia/product/ bw1103.pdf