

特集：無細胞生命科学の創成

序論：無細胞生命科学の提案

遠藤 弥重太

発酵が微生物の作用によって起こり、生物は生物からのみ生まれることを実証した L. Pasteur は、1895 年に亡くなった。その直後の 1897 年に E. Buchner は、酵母磨砕液（無細胞液）があれば生命のパワーなしにアルコール発酵が生じることを報告した¹⁾。発酵という神秘的な生命現象に生きた生命パワーは不要で、物質の集まりがこの現象を起こしていることを証明したのである。この実験が生気論に終止符を打ち、生命現象もまた機械論的に化学や物理学の言葉で説明できる実体であることを示し、そして生化学が誕生した。それ以来、生化学試料を単離・調製することは生命研究には必須であることから、このことに生化学者は膨大な労力をかけてきた。1960 年代、Guillemin と Schally らがお互いに競って単離・同定した甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）研究の例が、初期の生化学者がどれだけ苦労したかを知るよい例であろう^{2,3)}。分析に必要な数 mg の TRH を得るために、Guillemin はヒツジの頭を、Schally はブタの頭をそれぞれ、数十万個確保することから実験を開始したのである。数十万頭という数もさることながら、その中には何らかの感染症を持っている個体もあっただろう。この場合、TRH がヒトのものと同じ構造をしたペプチドだったからよかったものの、ヒトでも同じかどうかは研究を始める前にはわからなかったのである。熟練の必要性、作業の危険性、結果の不確実性、生命倫理問題などを考慮すれば、現代ではとても実施に踏み切れない実験であろう。

一般に、生化学的な生命現象の理解は、分析と再構成という二つの方法論から成っている。まず、注目する生命現象を支える分子（おもにタンパク質）を一つ一つ同定・キャラクタライズし、次に、それらの成分を集めた集団、或い

は複合体に再構成することによって、その生命現象が再現されることを確認するのである。実際、先人の多大な努力の末にタバコモザイクウイルスや、30S リボソーム亜粒子の再構成研究までもが達成され、生命の化学的な理解に大きく貢献した。さらに 1970 年代以降には、遺伝子 DNA の研究が爆発的に進んだ。それに伴って、組換えタンパク質の大量生産法が確立され、分離技術の進展と相まって生化学は大きな発展を遂げてきた。しかしそれでも、高品質のタンパク質試料を確実に得ることができたわけではなかった。

DNA の塩基配列決定技術の発展によって、ゲノムや cDNA の網羅的解析が可能となり、今日では多くの生物の遺伝子情報が蓄積してきており、遺伝子情報の全体像が明らかになってきている。DNA チップやプロテオーム解析技術を駆使して、どの遺伝子産物がどの細胞でどれだけ働いているか調べることは、もちろん極めて重要であるが、これはまだ分析過程の前半である。分析をさらに進めて、遺伝子産物をキャラクタライズしそれらの性質を明らかにするためには、遺伝子からタンパク質を試験管内で自由自在に調製する技術が必要であった。

幸い、我が国では、1980 年代後半にそれまでトレーサー実験系としてしか利用されていなかった無細胞タンパク質合成系を、タンパク質調製手段として利用しようと、大腸菌やコムギ胚芽を原料とする無細胞タンパク質合成技術の開発が精力的に進められた。その成果として 2000 年頃には、質、量共に抗原調製や立体構造解析試料の調製に利用できる高効率の無細胞タンパク質合成法が確立された。これらの無細胞タンパク質合成法を利用することによって、遺伝子 DNA から多種類のタンパク質をパラレル調製し、それらの機能や構造を能率よく解析できるようになった。遺伝子の塩基配列さえわかればタンパク質の機能を調べることができるので、地球上に無数に存在する培養できない微生物を生化学的に研究することさえ可能になってきたのである。

しかしながら、それでもまだ、純化したタンパク質の機

愛媛大学無細胞生命科学工学研究センター（〒790-8577 松山市文京町 3 番）

Proposal for cell-free biology

Yaeta Endo (Cell-Free Science and Technology Research Center, Ehime University, 3 Bunkyo-cho, Matsuyama 790-8577, Japan)

能が理解されるだけである。一次配列情報は物語を構成する単語のスベルに、純化タンパク質の機能は、その単語の単独での意味に喩えることができるだろう。物語の中の単語はそれ自体が静的・絶対的で単独で意味を持つ（機能する）存在ではなく、他の単語の存在や熟語体形成、文脈によって本来のダイナミックな意味合いを持って来る。逆にそれぞれの単語や単語で構成される文は、物語中のいろいろな箇所に影響を与え、複雑で魅力的な物語を構成するのである。実際、細胞内のタンパク質濃度は300~400g/lと見積もられており、高度に混み合った環境で他分子と密に相互作用しながら機能しているのである。現在の状況は、遺伝子産物という単語の辞書ができつつある、というところであろう。「ガラスの靴」、「かぼちゃの馬車」といった単語からシンデレラの物語を想像しているのである。今後さらに生命という複雑な物語を理解するためには、遺伝子辞書を作成した次の段階として、生体分子密環境という文脈におけるタンパク質分子の性質を明らかにするとともに、複合体タンパク質という文や段落へと再構築してその意味合いを調べるのが必須なのである。

無細胞タンパク質合成法は、分析的な研究だけでなく、種々の分子複合体の再構成実験をも可能にするだろう。例えば、細胞膜受容体と下流に繋がる種々のタンパク質の修

飾を伴う情報伝達経路や、細胞内小器官のトランスポーターシステムの再構成などが期待できる。大腸菌翻訳因子から再構成した翻訳反応系も利用可能なので、タンパク質合成系を内包するような再構成系も可能だろう。最近、生体分子を部品として、生物が持っていない新しい機能を創り出す合成生物学が注目されるようになってきた。この分野では、無細胞タンパク質合成系は部品を作るための道具であると同時にそれ自体が部品でもある。さらには、ゲノムワイドなタンパク質分析をデータベースとして、コンピューターの中に生命体を構築する新規生物学分野（digital biology）の創成も可能になるかもしれない。

無細胞タンパク質合成系を基盤として拓がるこのような新しい生命科学は、Buchnerに始まる従来の生化学を完成させる科学であるとともに、その枠組みを超越した新しい科学である。我々は、この新しい分野を「無細胞生命科学」と呼ぶことを提唱する。

文 献

- 1) Buchner, E. (1897) *Ber. Dt. Chem. Ges.*, 30, 117-124.
- 2) Guillemin, R. (2005) *J. Endocrinol.*, 184, 11-28.
- 3) Schally, A.V., Redding, T.W., Bowers, C.Y., & Barrett, J.F. (1969) *J. Biol. Chem.*, 244, 4077-4088.