脂質と水が分離することで生じた大小の「泡」。大きい脂質の泡の中に小さい水の泡が含まれている。これらを細胞の容器に使おうと東京大学の竹内昌治准教授らが研究中である。

「細胞を創る」ことで 生命を知る

藤川 良子 (サイエンスライター)

生命とは何かを探究する新しい研究会が日本に誕生した — 「『細胞を創る』研究会」である。分子生物学やゲノム科学に端を発したその活動は、「つくる」をキーワードにさまざまな専門分野に広がり、社会科学や文化芸術にまで範囲を拡大しようとしている。「つくる」という方法が、人々を引きつけているのだ。それはなぜ？ そして、それによってどのような研究の進展が期待できるのだろうか？

中世の説話集『撰集抄』^{せんしゅうしょう}には、興味深い話が載っている。西行法師が、高野山で骨を並べて護摩を焚き、人間をつくってみた。しかし、うまくできなかったので捨ててしまい、つくり直そうとしているうちに、恐ろしくなって止めたという内容。西行は12世紀ごろの歌人であるから、この話によれば、日本でも人は古くから生命を人工的につくり出すことに興味をもっていたことになる。

そして、2007年11月、日本の若手研究者たちが「『細胞を創る』研究会」を立ち上げた。『撰集抄』の時代とは異なり、今や細胞をつくる研究にはリアリティがある。しかし、疑問も浮かぶ。どのような細胞をつくるのだろうか？ どうやって？ 細胞をつくっても問題ないのだろうか？

「まさにそれを知ろうとするのが、この研究会なのです」。この研究会の生みの親の1人、理化学研究所発生・再生科学総合研究センターの上田泰己チームリーダーはそう答える。細胞をつくらうとする研究を通じて、細胞とは何か、生命とは何かを考えていこうとしているのだという。

つくらうとする試みがもたらすもの

上田博士が、「今後の生物学は、つくる方向に進むだろう」と、周囲の人たちに熱心に語り始めたのは、2005年ごろのことである。観察や分析を主体にした研究から、「つくってみて仮説を検証すること」が、今後の研究では主流となってくるだろうということなのだ。ちょうどこの2005年、生物時計の研究で大きな発見があった。生物時計とは、生物の体内で時を刻む仕組みのことだが、名古屋大学の近藤孝男教授のチームが、単細胞生物シアノバクテリアの生物時計の正体を明らかにしたのだ。すなわち、シアノバクテリアのもつ3つのタンパク質を試験管中で混合すると、24時間周期で繰り返される化学反応が生じた。リズムを刻む生物時計をつくることに成功したのである¹。

「『細胞を創る』研究会」のコアメン

バーでもあり、近藤研究室で生物時計の解明に携わってきた早稲田大学の岩崎秀雄准教授は、当時を振り返る。「その3つのタンパク質が重要であることはわかりましたが、それで十分なのか、あるいは、まだほかにも重要な部品があるのか、なかなか確証が得られませんでした」。だが、時計の働きをつくり出すことにより、この3つで十分であることを、誰の目にも明らかにしたのである。

上田博士は、つくるといふ研究手法の威力を人々に印象づけた研究成果の例として、このシアノバクテリアの生物時計の再構成と、京都大学の山中伸弥教授のiPS細胞（人工多能性幹細胞）を挙げる²。山中教授は、体細胞に4つの遺伝子を加えることで、多能性の幹細胞をつくり出した。「検証方法の終着点の1つは再構成であることを象徴する研究です」と上田博士はいう。「例えば、生命や細胞の研究において、遺伝子やタンパク質といった“部品”の解明をいつまで続けたらいいのだろうかと考えたとき、部品を組み立てて細胞の機能を再現できるまでが1つの目安となるのではないか。今後の生命科学の研究においては、こういう方法が、重要になってくるのではないのでしょうか」。

多様性と専門性が実を結ぶコミュニティ

2005年末、上田博士は「『細胞を創る』研究会」の前身である勉強会をスタートさせた。「私自身は自分の研究テーマである、哺乳類の生物時計を再構成するという点から、『つくる』ことに興味をもったのですが、実にさまざまな分野の人がそれぞれの立場で関心を寄せてくれるのに驚きました。そこで、それぞれの立場や得意分野を背景に、みんなで集まって、『つくる』ことの現状と未来を話し合う勉強会を開くことにしたのです」。

上田博士は、生物の高次機能を「システム」としてとらえ、解析していこうというシステム生物学者であるが³、勉強会に集まった研究者は、遺伝子の転写・翻訳や複製、細胞のエネルギー代謝やシグナル伝達、細胞分裂や細胞分

化、RNA工学、核酸合成、人工遺伝子回路設計など多彩であった。さらに生物学・医学だけでなくとどまらず、化学、物理学、情報学、工学などの専門家も参加して、勉強会は多様かつ専門性の高いコミュニティとなった。「所属する学会が違い、なかなか出会うことのない研究者たちに、ここでなら会える」「他分野の人たちの発想は、新鮮で刺激的」と、参加者の多くが好意的に評価する。

勉強会での刺激的な研究発表を2つ、具体的に紹介しよう。1つは、大阪大学四方哲也教授の実験進化学。教授は、「地球上の生物にはこだわりません。生命のモデルを実験室でつくり、進化の原理を調べたい」と話す。地球上の生物は、偶然にそろった条件で誕生し、複雑な進化を経て現在に至っている。偶然性と再現不能な外的条件から生じた現存生物の研究からだけでは、基本的な生命進化の原理が理解できるとは限らない。そこで、現存生物の分析ではなく、より簡単な条件で人工生命を創出し、その原始生命誕生と進化の原理を探るといのが、四方教授ら

の発想である。人工生命ならば、さまざまな初期条件で進化実験を行うことができ、仮説の検証ができるはずというわけだ。そこで、四方教授のグループは研究する際、生命の特徴を再現した人工細胞モデルづくりに時間を費やしてきた。人工細胞モデルには、リボソームとよばれる小胞を容器として利用する。リボソームは、実際の細胞と同じように脂質の二重膜からなり、細胞膜を模倣するときによく使われる。この小胞の中に、DNAやRNA、アミノ酸、ATP分子など、細胞の部品を入れると、遺伝情報からタンパク質がつくられる（図1a）⁴。

現在の細胞生命につながる原始細胞は、どれくらいの大きさで何種類の部品が集まってできていたのであろうか？

「机上で考えるのは簡単ですが、この人工細胞モデルの中で、生命の特徴である遺伝情報の自己複製反応を再現するだけでも10年かかりました」と、四方教授は原始細胞を誕生させるむずかしさを語る。遺伝物質（RNA）から複製酵素タンパク質がつくられ、その酵素

図1 生命の特徴的な反応を再現させた人工細胞。

リボソームに遺伝物質（DNAやRNA）やアミノ酸、エネルギーとなるATPなどを封入し、タンパク質の合成や遺伝物質の複製などの反応を自発的に引き起こす工夫が行われている。大阪大学の四方哲也教授のグループは、機能性のあるタンパク質をリボソーム中で合成することに成功した⁴。(a)の写真はタンパク質の合成反応を緑の発色で確認している例。赤色は染色されたリボソーム。(b)は遺伝子の自己複製の模式図。遺伝物質（RNA）から翻訳されて生じた複製酵素が元の遺伝物質を複製するという反応回路をつくることができた。複製反応が起きていることは、遺伝物質を逆向きに翻訳したときにつくられる酵素（図ではβ-ガラクトシダーゼ）の反応で確認された。

が元の遺伝子情報のコピーづくり、自己複製反応が完了する（図1b）。四方教授のグループはさまざまな試行錯誤のなかで、最終的に、144種類の成分と、約5000もの反応ステップが必要なことを突き止めて、遺伝子自己複製を行う人工細胞をようやく誕生させた。原始細胞モデルのサイズに関しても、直径3 μm 程度が適当であるとわかった。「サイズが小さすぎるとすべての材料が入らず、大きすぎると、合成された複製酵素が遺伝情報に出会わず複製しません」。この原始細胞モデルでは遺伝情報の突然変異が自然に起こるので、四方教授らはさらなる進化実験のアイデアを練っている。

上田博士によれば、「研究会では、現存細胞の機能を再構成しようとする立場を天然系、四方教授のように人工細胞のモデルを合成して実験しようという立場を人工系と便宜的によんでいます。両者が刺激し合えるところが大きい」そうだ。その1つの成果ともいえるのが、上田博士が最近作成した細胞システムだ。マウスの培養細胞の中に人工の遺伝子ネットワークを挿入し、天然の生物時計の仕組みを実際にシミュレーションし検証できるようになっている。

技術の革新と工学分野の参加

上田博士の場合も四方教授の場合も、生命の原理を探ろうとする研究だが、次に紹介する東京大学生産技術研究所

の竹内昌治准教授は、まったく異なる点でこの会に魅力を感じている。「細胞と同じくらい高度な動きもった機械や、細胞と同じくらい感度のよいセンサーは、いまだかつて存在しません。だから、細胞の機能をきちんと制御すれば、すばらしい機械ができるでしょう」と楽しそうに語る。

竹内准教授にとって、「動くセンサー」をつくるのが当面の目標である。その動く仕組みとしては鞭毛が、センサーとしては細胞膜に存在する膜タンパク質が考えられている。鞭毛は、ミドリムシなどの藻類や動物の精子などに生えているひも状の器官で、タンパク質の繊維からなり、ATPなどのエネルギーを与えると自発的にムチのように動く。「その複雑な動きは、機械屋が見るとたまりません。リボソームにつければ動く人工細胞がつくれます」と、竹内教授はその利用に意欲を示す（図2）⁵。また、細胞の膜には、細胞の内と外でイオンのやり取りをする細孔（チャンネル）がある。この穴の開閉は膜に埋め込まれたタンパク質が制御しており、分子1個の存在さえも感知して反応し、イオン電流を流すことができる。したがって、「高感度のにおいセンサーや味センサーなどに使える可能性があります」と竹内准教授は説明する。

細胞の機能を工学的に利用するときには、同一の規格のものを大量に用意するということが重要であるが、膜タンパク質の場合は、すでにそれが可能だ。つまり、直径30 μm という微小な穴に、培養液と膜タンパク質をもった膜断片を入れてつくり出すのだが、その穴をチップ（基板）上に多数つくことに成功している⁶。各穴の電位を測定することも可能なのだ（図3）。

「大量生産には、工学的な発想や技術を最大限に生かしたい」と竹内准教授はいう。特に、微小な装置の加工が可能になった背景には、MEMS（Micro Electro Mechanical System）とよばれる半導体微細加工技術の飛躍的な発達がある。生物学の研究においても

技術の発達は欠かせない。微小な反応装置を大量に作製できるMEMSは、注目される技術の筆頭だろう。このコミュニティは、生物学者にとって新たな技術と出会える場所でもある。

また、竹内准教授も語る。「工学と生物学のバイリンガルをめざしている私たちにとって、この会を通じて生物のことを学べるので助かります。両者は目的が違って、触発し合ったり、協力し合ったりできることが実に多いのです」。

合成生物学の流れのなかで

2008年1月、米国のクレイグ・ベンター研究所は、細菌のゲノムを合成することに成功した⁷。ゲノムプロジェクトで解読された配列情報を元に、遺伝子の連なった長いDNA分子の全長を実際に組み立てたのである。これを細胞に戻せば、「人工のゲノムをもつ生命体の合成も間近だろう」と、カリフォルニア大学のChristopher Voigt准教授はいう。Voigt准教授は、有用な働きをする遺伝子の新たな組み合わせを設計する研究を行っている。

このように、「つくる」生物学は国際的にも活発化している。「合成生物学（あるいは構成的生物学）」とよばれる研究分野として発展し、2004年より、国際学会も開かれている。こうした動きに注目してきた東京大学の菅野純夫教授は、「合成生物学は米国において、ゲノム研究の流れの先にあるものという色彩が強いです。日本の生物学において、原理探求の方法として合成や再構成は、重要ではあろうが、どこまで主流になるのかはよくわかりません」と語り、さらに「将来、応用面では役に立つ成果が期待できると思います。ミニマムゲノムプロジェクトのように、細菌の遺伝子を最低限に減らして、その細菌に、有用遺伝子群を含んだミニゲノムを挿入しようという試みは既に始まっています」と続ける。がん組織は低酸素状態にあるので、がんの治療に嫌気性細菌を利用するとか、鉄酸化細菌にゴミを食べさせて細菌体内から鉄を回収するといった多

図2 リボソーム（人工の小胞）。脂質二重膜で囲まれている微小な容器。東京大学の竹内昌治准教授らは、同じサイズのを簡単かつ大量に作製できる方法を研究中である。「直径を小さくする工夫は今後の課題」という。

図3 イオンチャンネルを利用した電流計測マイクロデバイス。

東京大学の竹内昌治准教授らが開発した微小な電位差を感じることができる装置。(a) マイクロチップ（基板）上に複数の測定単位（穴）を並べ、高効率の計測を実現。(b) 穴の中には、イオンチャンネルを備えた樹脂薄膜が設置されている。その上部はバッファー（緩衝液）で満たされており、電流が測定できる。(c) 樹脂薄膜の各穴は1個のイオンチャンネル（イオンの通り道）に相当する。イオンチャンネルは、バッファーと脂質溶液を交互に入れることで作製した膜に、タンパク質を挿入してつくる。樹脂の材質や形状が工夫されている。

彩なアイデアが、合成生物学の研究から発展する可能性がある。

これに対し、上田博士は、「生命の謎を解く基礎生物学にとっても、つくるという方法が重要であると、多くの若い研究者が考えています。山中教授のiPS細胞創出成功の影響も大きいでしょう」と語る。「欧米の合成生物学会はもともと工学分野から誕生したこともあり、応用的な面が強すぎると感じています」とも付け加える。

「細胞をつくることは許されるか」の前に「細胞を創る」 研究会では、「つくる」をキーワードに集まるさまざまな分野の研究者による横のつながりを大切に、コミュニティとしての役割を重要視している。

特にこの研究会の大きな特徴は、「社会・文化ユニット」が中心的な活動の1つに位置づけられていることだろう。生物やその一部をつくり出そうという研究に対しては、当然ながら、「許されることだろうか?」「危険性はないだろう

か?」と人々は不安になる。研究会では、第1回目の勉強会のときからこのユニットを立ち上げて、こうした倫理的・社会的な問題を検討してきた。そのリーダーである岩崎准教授は、「当面は差し迫った危険があるという状況ではないので、まずは、細胞をつくる意味や生命とは何かについてしっかり議論をしていきたいですね。そもそも、細胞をつくるとはどういうことか、何をつくったら細胞をつくったことになるのか。そのようなことすら、わからないのですから」と説明する。生命とは何かの根本的な議論を重ねることがまず重要ということだ。そしてそのうえで、研究を規制するルールを体系的に作成したいという。また、「大規模なアンケートなども実施したい。ただ、これまでこの研究会の運営はコアメンバーの手弁当で進めてきたので、今のところは無理ですが。また、生命倫理学を専門とする人材が日本では不足しています」と指摘する。京大生命倫理分野の加藤和人准教授が、会のコアメンバーとしてこの

ユニットを支えているが、今後活動が本格化すると、専門家のマンパワー不足が心配される。海外のグループとの連携やウェブを使ったオンライン・ディベートシステムの設置など、このユニットが日本で先導的な役割を果たすようになるためには、活動を充実させていくことが求められるからだ。

また、「議論は科学者や生命倫理の専門家だけで行うのではなく、一般の人にも参加してもらう機会をつくり、社会的、文化的な興味からも論じていきたい」というのが、会の一貫した方針だ。会の多彩なメンバー構成が、その役に立っている。科学哲学や市民生活の研究者、芸術家との交流もある。「バイオアートという現代芸術もあります。マイクロアレイや細胞や遺伝子を操作するバイオテクノロジーの技術が、芸術の表現方法やモチーフとして関心をよんでいるのです」と、実は自身が切り絵アーティストでもある岩崎准教授は説明し、「生命の見方が多面的になる相互作用が生じればいい」と期待している。

社会の中でのコンセンサスづくりを

勉強会が研究会に発展し、その初代会長の席には四方教授がついた。「私が最年長で、会のコアメンバーはほとんどが30代以下の若手。この会を通して若手をサポートしたい」と述べる。今後は、年1回のペースでシンポジウムを開く予定である。第1回は2008年10月16日から2日間、大阪大学を会場に開催される。ポスター発表を中心に、対話と議論に重きが置かれる。「生命観は、科学者と市民が働きかけ合うことで形成される」と、四方教授は活発な議論の展開を期待している。

また、このシンポジウムに合わせ、直前の10月14日から2日間、理化学研究所発生・再生科学総合研究センター主催の国際会議「細胞の創出に向かって (Towards Synthesis of Cells)」も開催される。こちらは、前出の近藤教授や山中教授、細菌ゲノムを合成したC. ベンター研究所のClyde A. Hutchison博士らの講演が予定されている。

「今後は、分子から細胞をつくるだけでなく、脳のような高次機能組織を細胞

2007年11月に行われた「細胞を創る」研究会の発足式で。

から発生させてつくったり、翻訳酵素のような複雑な分子複合体を原子から人工的に設計してつくったりと、つくる範囲がさらに広がっていくでしょう」と上田博士は語る。

もちろんそのためには、技術の開発はもとより、「生命とは何か」「つくることとは何を意味するか」についてのしっかりしたコンセンサスを社会の中で築き上げていかなければいけないだろう。今度

は、西行法師のように途中で止めることができないだろうから。

1. Nakajima, M. et al. *Science* **308**, 414-415 (2005)
2. Takahashi, K. et al. *Cell* **30**, 861-872 (2007)
3. Ukai, H. et al. *Nature Cell Biology* **9**, 1327-1334 (2007)
4. Yu, W. et al. *J. Biosci. Bioeng.* **92**, 590-593 (2001)
5. Funakoshi, K. et al. *J. American Chemical Society* **129**, 12608-12609 (2007)
6. Tan, W.-H. and Takeuchi, S. *Proc Natl Acad Sci* **104**, 1146-1151 (2007)
7. Gibson, D. G. et al. *Science* **319**, 1215-1220 (2008)

Be Global

Read Nature

創刊から139年、変わらぬ NATURE'S MISSION

研究者のニーズに合わせ、時代に合わせ進化した Nature コンテンツ

研究者に求められるすべての要素が Nature にはある

A WEEKLY ILLUSTRATED JOURNAL OF SCIENCE

NATURE'S MISSION, 1869:

'The objective which it is proposed to attain by this periodical may be broadly stated as follows. It is intended, first, to place before the general public the grand results of scientific work and scientific discovery; and to urge the claims of science for its own sake and for the benefit of the world.'

www.naturejpn.com

npg nature asia-pacific