

## 3S-Ca01 序：生命のつくりかた

○片岡 正和  
(信州大・工・環境機能工)

## 生命をつくるということ

生きている状態を人工的に作り出すことは、人類有史以来の夢である。生命誕生は化学進化からコアセルベート誕生仮説などにみられるような、物質誕生とその相互作用によって生命の“かたち”が作られ、その後奇跡的に低い成立確率の段階を経て現在の生命体が樹立したと考えられている。現在の生命体は遺伝情報の機能的集積体であるゲノムを機能中心として生きている状態を作り出している。このことは単純に考えるとゲノムを再設計し、機能的なコアセルベートの状態を作り出して両者を組み合わせることによって生命を作り出せる可能性を示している。

## ゲノムデザイン

遺伝情報を物質として扱えるようになり、サンガーによる塩基配列決定法の開発によって前世紀後半より初期には断片的に、ヒトゲノム計画前後からは技術の改良によって多くの生物種のゲノムの一次情報である配列が明らかにされてきた。またここ数年は微細加工技術と一分子イメージング技術の進展によるパイロシーケンス法の登場によって、利用できるゲノムの一次情報は爆発的に増加している。計算機能力の飛躍的上昇やDNA合成技術の進展も加わり、これらのゲノム情報を利用してゲノムをデザイン、合成し、望む形質を有する生命体を誕生させるsynthetic biology (SB) の樹立は夢から現実味を帯びてきており、近未来に向けて生命科学のめざす到達点の一つである。

## 障壁

現在のSBの問題点は、どのようにゲノムを移植し、機能させるかといった極めて生命的な、言い換えればウエットの実験でしか乗り越えられない複雑な問題点を抱えている。今年大きな話題になったC. Venterのグループによる*Mycoplasma*を宿主とした人工ゲノム微生物の誕生も、2007年の同グループによるゲノム移植の成功が起点となっている。

## ゲノムデザインによってなにが期待されるか

もしゲノムデザインされた微生物、特に真性細菌を作成可能となれば、“生きている状態とはなにか”、“生命活動の初期過程や遷移状態”などといった純科学的、哲学的な視点に加えて、代謝経路のデザインと新規経路の挿入による非自然型代謝産物の合成や光合成可能な納豆菌の樹立などの産業的・社会的な視点からも科学技術の大きな転換点になる。

## 日本の利点とシンポジウムの意図

現在の実質的なSBは前述のC. Venterらのグループが*Mycoplasma*の系を利用して先行している。しかし、真性細菌のSBによる樹立に関しては、その障壁を乗り越えることの困難さにより、未だ混沌としている。真性細菌をSBで創るにはゲノムサイズのDNAを自在に扱い、移動させる技術が必要となる。板谷が開発し、完成域にある枯草菌の特徴を生かしたゲノムベクターシステムは、ゲノムサイズのDNAを自在に扱う技術であり、日本発の技術としてSBを進める上で世界的に特筆すべき技術である。ゲノムの加工技術や代謝のパスウェイ解析ではRed systemを初めとした大腸菌のシステムが最も進んでいる。ゲノムの操作では、相同組み換えの系が古くから利用されており、人類の有史以来安全性が保証されている出芽酵母の系が存在する。また、扱いにくさが難点となるが、産業応用を考えた場合に最も有用で、大腸菌や枯草菌を含む大部分の細菌が有する環状ゲノムに起因する様々な問題点を回避できる可能性を持つ、放線菌を宿主としたゲノム操作系も進展してきた。本シンポジウムではこれらのゲノム操作・解析の日本の最前線にいる研究者の成果や将来に向けた展開をコアとして、来聴されるSBを指向する研究者、あるいは研究者の卵を有機的に繋ぎ、ゲノムデザインされた真性細菌の創成に向かう研究ネットワーク形成への流れをつくりたい。

## How do you make life?

○Masakazu KATAOKA  
(Fac. Eng. Shinshu Univ.)

**Key words** synthetic biology, genome design, bacteria

## 3S-Ca02 Elucidation of physiological cellular network and potentialities towards genomic design.

○Hirotsada Mori<sup>1,2</sup>  
(<sup>1</sup>Nara Inst. of Sci & Tech, <sup>2</sup>Institute of Advanced Biosciences, Keio Univ.)

There is not any cellular system, which has ever been elucidated its structure and regulation of the whole physiological network system. Even though the subset of them, such as glycolysis and TCA cycle metabolic pathway network, there is little to have been cleared.

During 1990s, many comprehensive resources were started to be constructed, such as cDNA, ORF clone, deletion strain libraries etc. Especially the society of *Saccharomyces cerevisiae* has been showing outstanding resources and their scientific applications using those resources. And this is one of the leading organisms in the systems biology in the beginning of 21st century.

On the other hand in the *E. coli* society, we also has kept efforts for constructing the comprehensive resources, such as ORF clones (DNA Res, 2005, 12; 291, DNA Res, 2005, 12; 63) and deletion collection (Mol Syst Biol, 2006, 2; 2006 0008). Those resources have accelerated *E. coli* science not only individual target researches but post-genomic systems analyses. Such comprehensive resources with systematic approaches are now opening the gates to the new biology to understand whole cell as systems level.

In modern biology, uni-cellular model organisms, such as *E. coli* and Yeast, have emerged as important research target because of the accumulation of biological knowledge and advanced tools to analyze. And most importantly, such uni-cellular organisms have entire cellular function in a single cell.

As Nobel Prize winner in 1965, Dr. Jacques Monod said “What is true for *E. coli* is true for the elephant.” Last 50 years, the concept of genes has been established using *E. coli* and I believe the concept of cellular system will be build up using uni-cellular model organism, such as *E. coli*, in the next 50 years.

According to this concept, my group has long been focusing on *E. coli* systems analyses after the the genome project.

First we constructed the comprehensive ORF plasmid libraries (DNA Res, 2005, 12; 291, DNA Res, 2005, 12; 63) and we also established single gene deletion library, so-called Keio collection as the second resource. (Mol Syst Biol, 2006, 2; 2006 0008) Transcriptome analysis using DNA microarray (Mol Microbiol, 2002, 46; 281, Mol Microbiol, 2002, 45; 673) and comprehensive protein-protein interaction analysis (Genome Res, 2006, 16; 686) were fruitful application using those resources.

Recently we developed the new resources and tools to clear genetic interaction network, which is one of the approaches to clear the molecular mechanisms of “Robustness”. (Nat Methods, 2008, 5: 781, Nat Methods, 2008, 5: 789) The basic concept is systematic survey of the compensatory gene combination by comprehensive double knockout strain construction. The method to make double knockout is to combine two single gene deletion mutations by conjugation. As Boone and his colleagues has already reported the global picture of cellular network in *S. cerevisiae*, it is promising approach to access the global structure of physiological network system in a cell. (Science, 2010, 327; 425)

I will introduce our current research project and would like to discuss for the future.

## Elucidation of physiological cellular network and potentialities towards genomic design.

○Hirotsada Mori<sup>1,2</sup>  
(<sup>1</sup>Nara Inst. of Sci & Tech, <sup>2</sup>Institute of Advanced Biosciences, Keio Univ.)

**Key words** genetic interaction, conjugation, *E. coli*, RED recombinase