



じつきょう 理科資料

内容解説資料

NO. 85

サイエンス・プラザ

進化分子工学 ～進化によるものづくり～

国立研究開発法人産業技術総合研究所生物プロセス研究部門 研究グループ長
東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻 客員教授
宮崎 健太郎

はじめに

40億年前、この星に誕生した原始生命体は、徐々にその姿を変え、様々な環境に散らばっていった。今ではおおよそ生物とは無縁と思われる過酷な環境¹⁾にも何かしら潜み、彼らなりの生活を営んでいる。何がこの多様性を生み出したか？-進化である。生物が、親から子へと自らの遺伝情報を引き渡す際に犯す「ミス」、それが発端となり生命の設計図が様々に書き換えられる。原始生命体の子孫が思い思いに自分の居場所を探し求めた結果、この地球は、すがたかたち・ライフスタイルの異なる様々な生物で覆い尽くされることとなった。望むと望まざるとにかかわらず生物が犯す「ミス」こそが、生命の糸を紡いできたのである。

2018年ノーベル化学賞を受賞した3名の科学者、フランシス・アーノルド（米国カリフォルニア工科大学）、ジョージ・スミス（米国ミズーリ

大学）、グレッグ・ウィンター（英国MRC研究所）は、この生物進化の仕組みを酵素や抗体などの分子改良に応用した。本稿では、酵素進化工学の先駆者であるアーノルドの研究を通じ、「進化分子工学」の世界に触れてみよう。

進化による生物の改良：品種改良

人類は古くから「進化」に馴染んできた。採取・狩猟を主体とした生活から、農耕・牧畜へとライフスタイルを変えた時、動植物の品種改良が始まった。小麦も米もジャガイモも、人類は移動するごとに持ち運び、その土地土地にあった品種へと作り変えた。初めはてこずった野生動物も、共に暮らしながら交配を重ねることで、人類は手なずけていった。今や絶滅してしまったオーロックスの子孫は、肉牛、乳牛、使役牛として人類に対し多大な恩恵を与える一方、人と出会ったイノ

◆ も く じ ◆

サイエンスプラザ		雷が引き起こす原子核反応……………	18
進化分子工学……………	1	連載 研究で君が光り輝くために 第2回	
“免疫ブレーキ” PD-1の解除による		データと向き合おう……………	24
新たながん免疫治療法……………	6	高校生へ私が選んだ1冊の本	
環動高分子材料の合成と応用……………	12	宇宙に命はあるのか……………	28

シシはブタとなり、食べられることで命を全うするという悲しい性を負わされた。自然界を勝ち抜いた勝者と、人の庇護のもと進化を勝ち抜いた勝者では、その姿を大きく異にする。常に腹を空かし、狩りに命を懸けるトラのことなどつゆ知らず、黒猫コテツはニャア一つで餌にありつき、トイブードル チョコスケも、キャン一つで居間の一等地を確保する。人類は、交配と選抜を繰り返すことで、食料から使役、果てはペットに至るまで、様々な目的で生物を「改良」してきた。人類の豊かな暮らしと品種改良は切っても切れない関係になっている。

進化の仕組み：遺伝子変異と淘汰

コテツやチョコスケは、熾烈な「人為淘汰」をくぐり抜け、ペットショップの王となったが、大半の生物は、「弱肉強食」の世界をくぐり抜け生きてきた。自然淘汰・生存競争・適者生存－「受験戦争」を経験したばかりの高校生にとってまだ記憶に新しい進化に関連した四字熟語であり、生存競争などは「焼肉定食」以上に日常的にもよく使われるほどであるが、生物進化を語る上では欠かせない五字熟語も一つ覚えておいてほしい－「遺伝子変異」である。

生物が子孫を残す際には、生命の設計図である「ゲノム」を親から子へ引き継ぐ。最も単純な生物の一つ「大腸菌」の場合、それは約460万の文字で書かれている。物質としてのゲノムは、アデニン、グアニン、シトシン、チミンという4つの塩基が数珠状に連なり、それが互いに縊り合わさった二重らせん構造をとるが²⁾、この文字列に生物が生きていくための情報、自身の遺伝情報を「RNA」や「タンパク質」に変換するための装置(RNAポリメラーゼやリボソーム)、食事／消化

／排泄-代謝-に必要な酵素やタンパク質、これら一群の酵素が適材適所で働くよう、そのタイミングを調整するタンパク質、そして遺伝情報を子孫に伝えるための複製装置(DNAポリメラーゼ)などに関するものが書き込まれている。もし我々が、この460万文字を書き写すよう命じられれば、「コピペ」などという便利機能を使うだろう。文字列にカーソルを当て範囲を指定し、コピー&ペーストのコマンドを実行すれば、一瞬で460万字をミスなく丸ごと書き写すことができる。だが、大腸菌はコピペ機能を持ち合わせておらず、かつて我々もそうしていたように、お手本を見ながら一文字ずつ書き写すという方式を採用している。一見大変な作業ではあるが、生物はずっとこの方法を繰り返してきたのである。ただそのおかげで驚くほどこれに熟達し、大腸菌ならば毎秒700字の超高速で書き写す。さらに「校正機能」まで付いており、ほとんどミスはない－せいぜい百万分の1程度である。コピペを知ってしまうと、旧態依然とした手法に呆れ(ちなみに、君たちの細胞も大腸菌同様の筆記作業をしている…)の一方、これをほぼノーミスで行う速記能力にも感嘆させられる。だが、真に驚くべきは、ミスの裏に隠された「したたかな戦略」にある。

生物に一括コピペ機能が備わっていれば、オオカミはオオカミ、イノシシはイノシシのままであっただろう。そのため正確無比なコピペにより生まれた均質な生物集団は、ひとたび地球環境が大きく変化すれば、あっという間に全滅しただろう。天災にあわなかったとしても、オオカミがチョコスケに至ることはなかっただろう。幸か不幸か、親から子へと遺伝情報を伝える際のわずかなほころびが、生命の設計図に変化を与え、集団に多様性を生んだ。抗しがたい大災害により仲間の多くが死にゆく中、「運のいいミス」を持った個体が

1) 極限環境微生物は、過酷な環境(熱水や深海など)に生息する微生物の総称である。不思議な生物の生態に興味を持つ研究者(筆者含め)が一堂に会した極限環境生物学会もあり、高校生も歓迎である(<http://www.extremophiles.jp>)。興味をお持ちの方はコンタクトください。

2) DNAは向かい合う2本のヌクレオチド鎖で構成される。アデニンとチミン、グアニンとシトシンが互いを補うよう相補的に結合する。

九死に一生を得、生命の糸を紡いでいった。

進化による分子の改良：進化分子工学

生体内の反応をスムーズに進行させる「酵素」や、免疫の中心的な役割を担う「抗体」が、人類の役に立つことは予想がつくだろう。我々は、酵素のおかげで食べたものを消化・代謝できるわけだし、抗体のおかげで菌やウイルスからの攻撃を凌ぐことができるのだから。この有益な分子を、人類が抱える諸問題の解決のために、さらに改良しようというのは誰しもが考えることである。高性能の酵素があれば、樹木からバイオ燃料を作ることでもできるだろう。「酵素入り洗剤」の性能アップは洗濯時間を大幅に短縮し、さらには環境汚染につながる界面活性剤（石鹼）の使用量も激減させるだろう。エネルギーや環境問題の解決、健康・長寿社会の実現を願って、科学者は日々研究を行なっているが、その鍵を握るのが「ものづくり」技術である。より人々の役に立つ高機能なものを作るため、様々なものづくり技術が開発される中、酵素や抗体などのものづくり技術の本命として躍り出たのが「進化分子工学」である。これは有史以来、人類が培ってきた動植物の品種改良技術の矛先を、酵素や抗体などの分子に向けたものである。

タンパク質の進化分子工学

酵素も抗体も「タンパク質」の一種である。教科書にある通り、タンパク質は20種類のアミノ酸が一次元に連なった生体高分子であり、その配列が機能を規定する。タンパク質の配列は、「遺伝子」に規定されている（遺伝子に含まれるコドンと呼ばれる連続した3つの塩基により、アミノ酸が指定される）ので、タンパク質の機能を変えるということは、遺伝子を書き換えることと同じである。ただ、タンパク質の機能を改良しようにも、どこをどう変えれば良いかの見当がつかない。ならば一層のことランダムに乱れ打ちしよう。ラ

ンダムである以上、ほとんどはハズレだろう。ただ、数さえこなせば当たりも含まれているだろう。これは進化の発想である。楽天的に過ぎないかとも思えるが、現にこの地球は、進化の産物に満ち満ちているではないか！手を触れれば大火傷を負いそうな湧きたつ温泉源泉にも、水圧で確実に圧死しそうな深海にも、何ら不自由なく、むしろ好んで生物は暮らしているようだし、チョコスケだって元をたどればオオカミではなかったか。進化はこれまでも無理難題を解決してきたのだし、「案ずるより産むが易し」で良いのではないか。先人が行ってきた品種改良そのままに、あれこれ悩まずに、あれこれ作ってしまおう、そしてあとから気に入ったものを見つければ良い。この考えに則って酵素の機能改良に挑んだのがアーノルド（写真1）であった。



写真1 アーノルド教授と筆者。2016年7月、カリフォルニア工科大学で開催された還暦祝い（研究室開設25周年）の大同窓会でのスナップ。筆者（右端）とアーノルドの間は、有機溶媒酵素進化の立役者ケビン・チェン。

有機溶媒耐性酵素の誕生：酵素進化工学

彼女が標的とした酵素は、タンパク質分解酵素の一種サチライシン³⁾であった。この酵素を有機溶媒⁴⁾中でも働くように改造できないかと考えた。酵素は元来、生物が生きていく場、水系で働くものであり、サチライシンもまた然りである。生物が挑戦したことすらない超難問にも思えるが、彼女には勝算があった。有機溶媒があるからといっ

て、酵素は必ずしも完全に失活するわけではないのである。手持ちのサチライシンも 10 % 程度の低い有機溶媒濃度であれば、1/5 程度の活性は残るのだ。

「進化」という、ある意味運を天に任せる方法を選択した彼女だが、実は徹底した合理主義者である。アーノルドは考えた。進化は一見ランダムなプロセスであり、品種改良には「経験と勘（と努力）」がものを言うそうだが、そうではなくいかに**進化を合理的に行う**か。遺伝子の変異はどうする？ あれこれ作ったのはいいが、そのあとの活性の評価はどうする？ 現実的な問題に落とし込む必要がある。数世紀ではなく数カ月、数週間、願わくば数日でできないものか？

まずは遺伝子変異。「運のいいミス」を忍ばせる具体的方法である。ここでアーノルドの着目したのが変異 PCR 法である。PCR 法は、遺伝子を倍々ゲームで増やす方法であるが（図 1）、通常の実験では、希少な DNA を大量に増やすことを目的にしており、正確に増やすことが大前提である。だが、進化させることを目的に行う変異 PCR 法⁵⁾では、**意図的にミスを入れながら増やす**。こうすることで、少しずつ特徴の異なる遺伝子ができるからだ。サチライシンは 300 個のアミノ酸からなるタンパク質であるが、遺伝子全体（300 個のアミノ酸配列に対し 900 個の核酸配列）に平均的に変異を入れよう。ランダムでありながら**システムティック**に、である。

実験を託された博士研究員のケビン・チェンは、見よう見まねに変異 PCR を行い、枯草菌⁶⁾を用

いたサチライシンの発現系に戻した。有機溶媒の入った活性測定液で、変異体の集団の活性を一つずつ調べる—結果は吉と出た。わずか 300 個の変異体であったが、その中に 10 % 有機溶媒中で、進化する前の親酵素の 2 倍の活性を示す変異体を見つけたのである。そしてこの「虎の子」を親として、もう一世代進化を重ねた。「虎の子」の子は 20 % 有機溶媒中で 9 倍の活性向上を達成した。勢いづいたチェンはさらに 3 世代の進化を行い 1993 年に論文を発表した。かつて生物が挑戦すらしてこなかった非天然環境への進化という難題を短期間に解決し、タンパク質の品種改良に成功した。ノーベル賞授賞対象となった記念すべき研究であった。

進化に乾杯

本稿を読み終えて、日常用語としてよく使ってきた「進化」というものの実体を、科学として理解できただろうか？—なになに、まだわからないっ?! よし、これが最後の説明だ。

「なぜリングは地球に向かって落ちるのか？—かつてリングは木の枝から離れると、上にも下にも右にも左にも向かったらしい。その中で、下に向かうものだけが幸運にも土に触れ発芽した。再び実を結んだリングもまた下に向かい…こうして勝ち組が選抜され、全てのリングが下に向かうようになった。」—ノーベル賞の晩餐会でのアーノルドのスピーチである。もしニュートン君がまだ万

- 3) テレビコマーシャルなどで「酵素入り洗剤」というのを聞いたことがあるだろうか？洗濯洗剤には、汚れ落としのために、石鹼成分以外に、タンパク質や油を分解するための「酵素」が入っているが、その一つがサチライシンである。食べこぼしや皮脂の分解により洗浄効果を高める。
- 4) エタノールやアセトン、ベンゼンなど、有機化合物を成分とする溶媒。医薬品などは疎水性が高く、水には溶けにくい。有機溶媒にはよく溶ける。一方、酵素は有機溶媒があると「変性」してしまう。今回の実験ではジメチルスルホキシドという有機溶媒を使っている。
- 5) 変異 PCR 法の原理：遺伝子を増幅する原理自体は PCR と同じであるが、増幅途中にミスを入れることで、元の遺伝子とは少しずつ異なる産物が得られる。実験操作自体は通常の PCR とほぼ変わらないが、進化分子工学に欠かせない技術として、アーノルドの受賞講演でも言及された。
- 6) 大腸菌とは異なるが、タンパク質を大量に生産する際によく用いられる微生物（細菌）である。納豆菌によく性質が似ている。読み方は「こそうきん」。

