

2024 年度年次報告書

細胞操作

2023 年度採択研究代表者

齊藤 博英

東京大学 定量生命科学研究所

教授

京都大学 iPS 細胞研究所

教授

機能性 RNA・RNP 進化プラットフォームの構築と細胞制御技術の開発

主たる共同研究者:

足達 俊吾 (国立がん研究センター 研究所 部門長)

浜田 道昭 (早稲田大学 理工学術院 教授)

研究成果の概要

本年度では、核酸配列の試験管内進化実験(SELEX)のためのバイオインフォ解析基盤を整備した。SELEX の次世代シーケンスにより、短期間で膨大な核酸配列が得られる一方、配列から構造と機能を同時に読み解くバイオインフォ解析基盤が不足している。とりわけ修飾ヌクレオチドを含むライブラリでは熱力学パラメータが未整備であり、従来手法の適用が難しかった。そこで本研究では、配列・二次構造・変異効果をワンストップで推定する統合パイプライン RaptCouple を開発した。RaptCouple は、ユーザーが選んだクエリ配列から Potts モデルを学習することで、塩基対共変動による構造要素の抽出とハミルトニアン差分による変異フィットネス評価を同時に実行する。挿入・欠失や修飾塩基をそのまま扱えるため、どのような実験の多様性にも対応することが可能な枠組みである。そこで、検証のために、100 件程度の SELEX 実験に RaptCouple を適用した結果、配列構造モチーフの再現ができるだけでなく、配列情報のみから活性予測が可能であることが分かった。さらに、Capture-SELEX や修飾ライブラリでも安定して稼働することを示した。これにより、RaptCouple を用いることで、候補配列の特徴づけが迅速に可能となるだけでなく、更なる配列最適化のための設計指針にも転用することができると考えられた。本研究成果は、創薬・診断用途を含む機能性 RNA 研究の加速に寄与すると期待される。本成果をまとめた論文 “Discovering structural and functional landscapes of nucleic acids through in vitro evolution” を現在投稿中である。

【代表的な原著論文情報】

- 1) S. Sumi, D. Kawahara, Y. Hada, T. Yoshii, T. Adachi, H. Saito & M. Hamada, Discovering structural and functional landscapes of nucleic acids through in vitro evolution, *submitted*