

白髭 克彦

東京大学 定量生命科学研究所
教授

機能的な人工染色体の設計と利用のための革新的研究

§1. 研究成果の概要

本研究では、長鎖 DNA を用いて動物や植物細胞のもつゲノム情報を大規模に書き換えるために必要な基本技術の確立を目指しています。この技術が確立すると、これまでよりも多数の遺伝子を一度に細部内に導入できるようになるだけでなく、それらの発現をより精妙に制御することも可能となってきます。したがって、医療や農学・畜産、工学分野に革新的な進歩をもたらすことが期待されます。

本研究の前半部では、以下の3つの課題に並行して取り組んでいます。

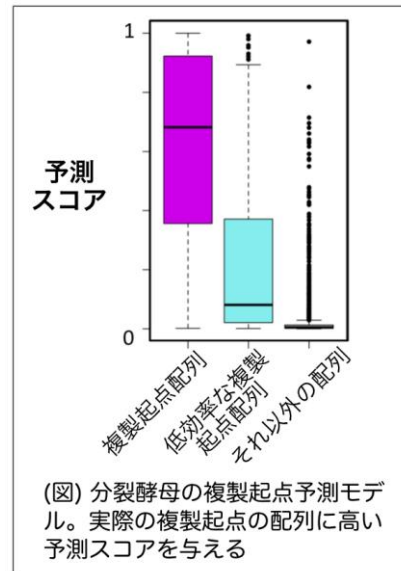
- (i) 外来遺伝子の発現プログラムを自由に改変・設計する手法の開発
- (ii) 染色体脆弱性の理解に基づく合成長鎖 DNA の安定性診断法の確立
- (iii) 合成した長鎖 DNA を効率よく培養細胞内へ導入する技術の開発

それぞれの課題の詳細と 2018 年度における成果を以下にまとめます。

(i) 遺伝子発現を制御するエンハンサーの機能を詳細に理解することを目指しています。エンハンサーは時に 100 kb を超えるような長大な DNA 上に散在する制御配列とそこに結合するタンパク質群からなる巨大な複合体だと考えられています。私たちはエンハンサーを試験管内で再構成するモデル系をこれまでに作出しました。エンハンサーの詳細を生化学的に研究する土台ができたと考えられます。エンハンサーに含まれる意外な因子も見つかってきており、その機能解析を引き続き進めます。現在解析中のエンハンサーは数 kb 程度の短い DNA 上に構成したのですが、ヒトゲノム上に存在するより長大な DNA 配列をもとに、例えば性ホルモンエストロジェンに反応性のエンハンサーを試験管内で再構成する試みにも取り組まっています。

(ii) 染色体上の切断を受けやすい部位(脆弱部位)は複製起点の分布と関係があることが知られています。したがって、任意の DNA 配列が複製起点をして振る舞うかどうか判別できることは、その DNA の安定性を評価する上で重要です。2018 年度は研究データが豊富な分裂酵母ゲノムを材料とし、複製起点の予測モデルを構築することに成功しました(図)。得られた知見を活用し、ヒトなど他生物種での複製起点予測モデルの開発につなげてゆきます。

(iii) 長鎖 DNA を試験管内で人工細胞に収め、細胞融合によって効率よく培養細胞内へ導入する技術を開発します。DNA はカエル卵抽出液を用いてまず核化したのち、脂質二重膜のカプセル(リポソーム)に内包するという二段階で細胞化します。第一段階は1つの染色体のみを核化するところ、第二段階は 10 μm 程度の小ささで径の揃ったリポソームを大量に生成することが克服すべき課題です。そのための条件検討実験に必要な材料や機材等の準備を 2018 年度では行いました。



§2. 研究実施体制

(1) 白髭グループ

- ① 研究代表者: 白髭 克彦 (東京大学定量生命科学研究所 教授)
- ② 研究項目
 - ・発現制御機構の再構築系による研究
 - ・染色体脆弱性の分子基盤の解明

(2) 相澤グループ

- ① 主たる共同研究者: 相澤 康則 (東京工業大学生命理工学院 准教授)
- ② 研究項目
 - ・長鎖 DNA 合成系の確立・最適化

(3) 大杉グループ

- ① 主たる共同研究者: 大杉 美穂 (東京大学大学院総合文化研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・細胞核封入系の開発

(4) 竹内グループ

- ① 主たる共同研究者: 竹内 昌治 (神奈川県立産業技術総合研究所研究開発部 グループリーダー)
- ② 研究項目
 - ・リポソーム封入技術の開発