

太田 邦史

東京大学大学院総合文化研究科
教授

新規ゲノム再編成技術と長鎖 DNA 合成を活用した
ゲノム改修技術の開発

§ 1. 研究成果の概要

太田グループが開発した TAQing システム (DNA 切断酵素を細胞内で誘導的に活性化してゲノムを多部位で切断し、再編成を誘発) を活用し、複雑な形質をもたらす遺伝子群を適切に付加／削除した「最小改修ゲノム」を合成することを目指している。また、確立した方法により高効率で物質生産が可能な人工酵母や動植物細胞などを作成する。

太田グループは、引き続き酵母・植物細胞に関して TAQing システムを適用してプロト人工細胞を作製したほか、杉本グループと共同で、多細胞生物である線虫への適用を行い、形質と染色体組成変化を伴う変異体を取得した。また、より強力に植物に適用しやすい Ex-TAQing システムを開発し、得られたシロイヌナズナ・プロト人工植物体 (耐塩株、アブシジン酸感受株) のゲノムを解析した。高温下でキシロース資化エタノール発酵能を有するプロト人工酵母細胞の親株等についてゲノム DNA 配列を決定した。酵母凝集性変異体については、長鎖 DNA 合成の導入とともに、表現型・遺伝子型対応関係を分析し、複数の遺伝子の組み合わせにより凝集性が量的に変動することを明らかにした。また、工業用酵母を用いて、タンパク質細胞内直接送致で TaqI を導入する TAQing2.0 で大規模なゲノム再編成が生じることを実証した。動物細胞では、エキストラゲノムとして人工的なヒト抗体遺伝子を有するトリ B 細胞株を用いて、抗体遺伝子の再編成を引き起こし、迅速にヒト抗体を作製するシステムの改良を行った (図 1)。

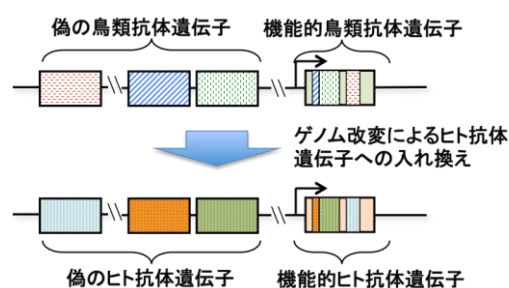


図 1 ゲノム合成による人工抗体の迅速作製

太田グループでは、ヒト由来の合成反復配列を異所的染色体部位に含むタバコ細胞を用いて、プロト人工細胞の遺伝子群の核内配置などの 3D-FISH 解析条件を最適化した。また、オリゴ

DNAプローブを用いた3D-FISH法やDAPI密度分類法を用いた染色体再編成の定量的解析の開発を進めた。舩本グループは、TaqIやMseIなどの制限酵素遺伝子をタバコ培養細胞に始めて導入し、安定株を多数取得、これら酵素の発現を確認し、プロト人工細胞の取得を進めた。また、植物細胞で効率的にゲノム再編成を解析するために、田代グループと共同で、タバコ培養細胞染色体へ組込んだヒト由来の合成反復配列をPNA-FISH法で検出した。さらに、長鎖合成DNAをヒト培養細胞に導入し、エキストラゲノムを構築可能なヒト人工染色体の構築を進めたほか、植物については、異所的部位にエキストラゲノムを持つ系統を用いて、試験的に合成DNAの導入を行った。

【代表的な原著論文】

1. Kariyazono R, Oda A, Yamada T, Ohta K. “Conserved HORMA domain-containing protein Hop1 stabilizes interaction between proteins of meiotic DNA break hotspots and chromosome axis.” *Nucl. Acids Res.* 47: 10166-10180 (2019).

§ 2. 研究実施体制

(1) 太田グループ

- ① 研究代表者: 太田 邦史 (東京大学総合文化研究科 教授)
- ② 研究項目
 - 研究項目1. 多様な表現型を示すプロト人工細胞の作製
 - 研究項目2. プロト人工細胞のゲノム情報を用いた最小改修ゲノム設計
 - 研究項目3. 長鎖 DNA 合成による最小改修ゲノム構築
 - 研究項目4. 再設計人工細胞の評価とフィードバック

(2) 田代グループ

- ① 主たる共同研究者: 田代 聡 (広島大学原爆放射線医科学研究所 教授)
- ② 研究項目
 - 研究項目2. プロト人工細胞のゲノム情報を用いた最小改修ゲノム設計
 - 研究項目4. 再設計人工細胞の評価とフィードバック

(3) 舩本グループ

- ① 主たる共同研究者: 舩本 寛 (かずさ DNA 研究所先端研究開発部染色体工学研究室 室長)
- ② 研究項目
 - 研究項目1. 多様な表現型を示すプロト人工細胞の作製
 - 研究項目3. 長鎖 DNA 合成による最小改修ゲノム構築

(4) 杉本グループ

- ① 主たる共同研究者: 杉本 亜沙子 (東北大学大学院)
- ② 研究項目
 - 研究項目1. 多様な表現型を示すプロト人工細胞の作製