

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

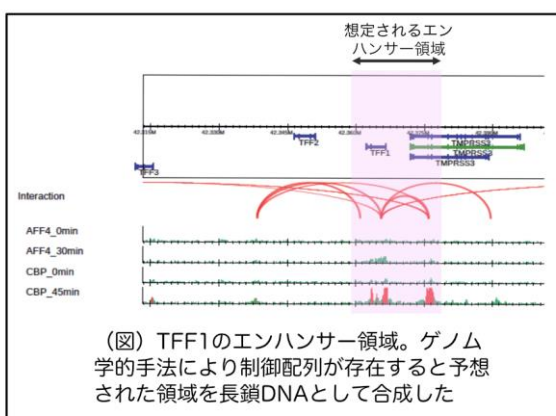
### § 1. 研究成果の概要

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る。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胞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くる。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る。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る。

- (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 2019 年度における成果を以下にまとめる。

(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る。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からなっており、そこに結合する多様なタンパク質群が巨大な複合体(エンハンソーム)を形成していると考えられている。私たちはエンハンソームを試験管内で再構成するモデル系をこれまでに作出した。エンハンソームには DNA モーター活性を持つコヒーシが含まれるという予想外の発見があり、その機能解析を進めているところである。現在解析中のエンハンソームは特に強いエンハンサー形成能を持つ人工的なタンパク質を用いて構成したものだが、ヒトゲノム上に存在するより複雑なエンハンサーを用いた再構成にも取り組んでいる。本年度は性ホルモンエ



ストロジェン反応性の遺伝子 TFF1 のエンハンサーをモデルとし、エンハンソーム再構築に必要な DNA 配列の洗い出しを進めているところである(図)。

(ii) Smc5/6 は染色体を安定に維持する(脆弱性を保護する)ために機能するタンパク質の1つである。染色体上の固有の部位に結合することが知られていた。今回、出芽酵母染色体をモデルに、Smc5/6 結合部位の特性を情報学的に検討した。その結果、Smc5/6 は転写によって生じる DNA 鎖のトポジカルな歪み(正の超らせん)を認識していることを示唆する結果が得られた。このようなトポジカル構造が染色体の不安定性を惹起する可能性が考えられる。現在この仮説の実験的検証を進めている。

(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ための技術を開発する。カエル卵抽出液中で核化したのち脂質二重膜のカプセルに内封(リポソーム化)する方法を検討しているが、試験管内で構成した核は想定以上に壊れやすく扱いにくいことがわかってきた。そこで、マイクロ流体デバイス中で核化とリポソーム化を同時に進行させることで、核に対する物理的負荷を低減する技術の開発を現在目指している。この手法の条件最適化を進めているところである。

#### 【代表的な原著論文】

今年度、本グラントに基づいて発表した原著論文はない。

## § 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 (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