

ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出
2018 年度採択研究代表者

| |
|------------------|
| 2020 年度 年次報告書 |
|------------------|

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

TAQing システムにより、新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」を合成し、有用な人工酵母や動植物細胞などを作製する。太田グループは、高温下でキシロース資化エタノール合成能を有する人工酵母細胞のゲノム配列を決定し、安定的に有用形質をもたらす染色体領域を特定した。TaqI 以外の制限酵素を用いる Ex-TAQing システムの論文発表を行い、この Ex-TAQing システムを杉本グループと線虫に適用し、ゲノム再編成を有する変異株を得た。タンパク質細胞内直接送致で TaqI を導入する TAQing2.0 については、トルラ酵母などを用いて標準的手順を作成した。さらに、TAQing2.0 後に得られたトルラ酵母変異株のゲノム配列を解析し、TaqI 部位で発生した転座を検出した。ヒト細胞に対する TAQing システムのデザインを行ったほか、トリ B 細胞株 DT40 を用いたヒト抗体迅速作製系ヒト ADLib システムの論文を発表し、ADLib システムを用いて SARS-CoV-2 に対するモノクローナル抗体を作製した。田代グループでは、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 法や多色 FISH 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、制限酵素遺伝子を安定的に発現するタバコ・プロト人工細胞の取得を進めた。また、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組換え部位を持つヒト人工染色体を構築した。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 を導入し、部位特異的な組換え反応が起こることを確認した。

§ 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
- 研究項目 5. 新型コロナウイルスに対するモノクローナル抗体作製

(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) 舛本グループ

① 主たる共同研究者: 舛本 寛 ((公財)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

【代表的な原著論文情報】

1) Tanaka H., Muramoto N., Sugimoto H., Oda A., Ohta K. Extended-TAQing system for large-scale plant genome reorganization. *The Plant Journal* 103: 2139-2150, (2020)

2) Seo H., Masuda H., Asagoshi K., Uchiki T., Kawata S., Sasaki G., Yabuki T., Miyai S., Takahashi N., Hashimoto S., Sawada A., Takaiwa A., Koyama C., Tamai K., Kurosawa K., Lin K-Y., Ohta K., and Nakazaki Y. "Streamlined human antibody generation and optimization by exploiting designed immunoglobulin loci in a B cell line." *Cellular & Mol. Immunology* 18 (6), 1545-1561 (2021)