

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
------------------

白髭 克彦

東京大学 定量生命科学研究所  
所長・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 を用いたゲノム改変を可能にするために必要な基本技術の確立を目指している。以下の3つの研究テーマに並行して取り組んでいる。

### [1] エンハンソームの構造と機能の理解（白髭、相澤グループ）

遺伝子発現の制御装置であるエンハンソームを、試験管内で、人工アクチベーターの結合配列をもつ DNA 上に再構成する系を用いて研究している。エンハンソーム中には DNA モーターであるコヒーシオン・Nipbl 複合体が含まれていたが、その ATPase 活性を阻害すると RNA ポリメラーゼ II の生産的伸長過程への移行が阻害されることを今回見出した。また、エストロゲン依存性遺伝子 TFF1 のエンハンサー配列によるエンハンソーム再構成にも取り組んでいる。シス因子を適切に配置した合成 DNA を用いることで、エンハンソーム構築を途中段階まで再現することに成功したところである。

### [2] 染色体脆弱部位の理解と予測（白髭グループ）

ゲノムの安定維持に機能する Smc5/6 複合体が染色体上で結合している領域の特性を理解しようとしている。数理モデリングにより、DNA 鎖に正の超らせん構造が蓄積する要件が揃う箇所に Smc5/6 が結合していることを見出した。また、遺伝子転写が正の超らせん構造を誘起する駆動力であることを実験的に確かめた。

### [3] 長鎖 DNA を培養細胞に効率よく導入する技術の開発（大杉、竹内グループ）

長鎖 DNA を核化し、人工細胞(リポソーム)に収めたのち、細胞融合によって標的細胞に導入するという手法を考えている。そのために必要な技術の一つである、卵抽出液を内封したダブルエマルジョン(水中油中水滴)の作製に今回成功した。軸対称構造を有する3次元のマイクロ流体デバイスを用いることで、卵抽出液が流路表面へ高い親和性を示すために液滴形成が妨げられるという問題を克服した。

## § 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

・リボソーム封入技術の開発

**【代表的な原著論文情報】**

- 1) “Combined Cohesin-RUNX1 Deficiency Synergistically Perturbs Chromatin Looping and Causes Myelodysplastic Syndromes”, *Cancer Discovery*, vol. 10, no. 6 pp. 836–853, 2020
- 2) “Bioinformatical dissection of fission yeast DNA replication origins”, *Open Biology*, vol. 10, no. 7, p. 200052, 2020
- 3) “Production of mouse androgenetic embryos using spindle perturbation”, *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, p. 6556, 2020