

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  
2020 年度採択研究代表者

2021 年度 年次報告書
------------------

平谷 伊智朗

理化学研究所生命機能科学研究センター  
チームリーダー

潜在的不安定性から読み解くゲノム設計原理

## § 1. 研究成果の概要

酵母から哺乳類まで、ゲノム DNA 複製の研究は、主に万単位の細胞集団を用いて展開されてきたが、我々が開発した scRepli-seq 法により、1 細胞レベルでの全ゲノム DNA 複製解析が実現した。ゲノム DNA 複製タイミング制御は、ゲノム三次元構造とよく関連するため、これまで手付かずであった細胞の scRepli-seq 解析により、ゲノム三次元構造の安定性・不安定性・動的制御に関する新しい知見を得ることが期待される。また、scRepli-seq 法を起点に技術開発を進めることで、1 細胞全ゲノム解析技術を新たなステージに引き上げることも可能と期待される。今年度は、このような強みを活かして、マウス初期胚の 1 細胞全ゲノム DNA 複製解析を行い、胚発生初期の DNA 複製制御と体細胞で見られる DNA 複製制御の間に非常に大きな違いがあるという興味深い結果を得た。また、不活性 X 染色体結合タンパク質である Smchd1 欠損型細胞の複製タイミング解析およびゲノム三次元構造解析から、不活性 X 染色体の三次元構造の構築原理に関して非常に面白いモデルを提唱できるデータが揃った。さらに、ゲノム DNA 複製タイミング制御因子のスクリーニング実験から、得られた候補因子の1つがゲノム三次元構造の構築に関与するという結果を得て、鋭意解析を進めている。一方、scRepli-seq 法を起点とした技術開発についても、同一の 1 細胞から複数の全ゲノム解析を実現可能にする方法論の開発に取り組み、有望な結果を得た。全く新しい 1 細胞マルチオミックス手法の開発につながることを期待される。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 平谷グループ

- ① 研究代表者: 平谷 伊智朗 (理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー)
- ② 研究項目
  - ・A/B コンパートメント制御因子の網羅的同定と機能解析
  - ・マウス初期胚発生に伴う複製タイミングと A/B コンパートメントの動態解析
  - ・TAD および A/B コンパートメントの細胞周期動態の解析
  - ・潜在的に異数化しやすい染色体を安定化する因子の網羅的探索と機能解析
  - ・複製困難ゲノム領域の網羅的同定
  - ・scRepli-seq の解像度の飛躍的向上による第二世代化 (scRepli-seq 2.0 化) の実現

### (2) 竹林グループ

- ① 主たる共同研究者: 竹林 慎一郎 (三重大学大学院生物資源学研究科 准教授)
- ② 研究項目
  - ・マウス 3T3-L1 脂肪細胞分化に伴う複製タイミングの動態解析
  - ・TAD・A/B コンパートメントの人為的構築
  - ・複製困難ゲノム領域と染色体異数性との関係解明
  - ・scRepli-seq を起点とした多次元 1 細胞全ゲノム解析の実現