

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

2022 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

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)

舛本 寛 ((公財)かずさ DNA 研究所 先端研究開発部 室長)

研究成果の概要

TAQing システムでは、転座などのゲノム再編成を誘発し、従来の変異導入法では得られない多様な表現型を示す変異体を取得できる。本グループでは、この技術を合成ゲノム技術に活かし、種々の生物でゲノム再編成による変異株を作成、それらの全ゲノム配列と変異領域を評価し、表現型変化に関わるゲノム領域を抽出することで、最小限の改修による合成ゲノム技術の実現を目指している。

本年度は、TAQing で得られた出芽酵母変異体に関し、その責任ゲノム領域を効率的に決定する方法を確立した(Yone ら, *Sci. Rep.* 2022)。また、その情報を元に最小改修ゲノムによる再設計人工酵母を作成し、当初の目標であった TAQing システムによる最小ゲノム構築法の検証を達成した。また、この手法によりバイオ燃料合成用の人工酵母の形質発現に必要なゲノム領域の特定にも成功した。また、制限酵素を直接細胞内に送致して TAQing を行う TAQing2.0(Yasukawa ら, *Comm. Biol.*, 2022)を用いることで、トル酵母の育種や、線虫、菌類、ヒト細胞等への適用が大きく進捗した。合成抗体遺伝子群を導入したトリ DT40 を用いたヒト ADLib システムでは、高速に抗体の親和性向上を実現する技術を発表した(Masuda ら, *mAbs* 2022)。

さらに、本研究で得られた知見を用いて、ヒト 2 倍体細胞の 1 細胞 HiC データから効率的に染色体 3D 構造を決定する数学的手法の開発 (Hirata ら, *Sci Rep.* 2022)、減数分裂期の異数体形成機構に関する研究(Kawashima ら, *Genes to Cells* 2023)、リボソーム重複遺伝子群のヘテロクロマチン化機構(Hirai ら, *NAR* 2022)、グルコース飢餓時の酵母が示す先住者優先現象の発見(Oda ら, *PLoS Biol.* 2022)を行った。

【代表的な原著論文情報】

1) Yone H., Kono H., Hirai H., Ohta K.

Gene mapping methodology powered by induced genome rearrangements.

Sci. Rep. 12(1):16658. (2022)

2) Masuda H., Sawada A., Hashimoto S., Tamai T., Lin K-Y., Harigai N., Kurosawa K., Ohta K., Seo H. and Itou H. Fast-tracking antibody maturation using a B cell-based display system.

mAbs 4(1):2122275 (2022)

3) Hirata Y., Oda A.H., Motono C., Shiro M., Ohta K.

Imputation-free reconstructions of three-dimensional chromosome architectures in human diploid single-cells using allele-specified contacts.

Sci. Rep. 12, 11757 (2022)