

大関 淳一郎

(公財)かずさ DNA 研究所先端研究開発部
研究員

メガベースサイズの人工 DNA を用いたヒト人工染色体の設計・構築と汎用化

§ 1. 研究成果の概要

ヒト人工染色体は、本来のヒト染色体と同様の分配機構を持ち、他の染色体とは独立して複製・維持される人工の染色体である。この上には大腸菌・酵母の人工染色体よりも 10~100 以上大きな DNA 配列(約 250 メガベース:2 億 5 千万塩基対)の搭載が見込まれており、遺伝子治療や有用物質生産、ゲノム合成などへの応用が期待されている。このヒト人工染色体を実用化してゆく上で、その形成機構や構造が不明であること、形成効率が低いといった課題が残されている。本研究では、これらの課題を解決するために、構造解析可能なヒト人工染色体を、合成 DNA 配列から新規に設計・構築し、その形成機構と高次構造を明らかにする。

前年度までに、この構造解析可能なヒト人工染色体構築に必要な部品として、数百個に及ぶ DNA 配列を設計・合成し、連結作業に着手した。今年度は、大腸菌人工染色体ベクターを利用して、これらの部品を約 192 kb の長さを持つ 4 つのユニットとして組み上げた。これらのうちの 1 つは染色体分配に必要な機能を担うユニットで、残りの 3 つは残りの染色体構造を形成するための 3 種類のユニットとなる(図左)。現在、この 4 つのユニットを 1 つに連結する手法の開発を進めている。

これと並行して、作製した各ユニットが実際に機能するかについての検証も進めている。現在、染色体分配ユニットと構造形成ユニットを適切な比率で混合してヒト培養細胞に導入すると、これらがランダムに組み合わさってヒト人工染色体を形成すること(図右)と、染色体分配ユニット上に細胞が持つ染色体分配装置が集合することまでは確認できた。このヒト人工染色体はまだ構造解析に用いることはできないが、次の目標は、4 つのユニットを連結した 1 分子の DNA を作製し、これを用いて設計通りの構造を持つヒト人工染色体を創り出して構造を解析することである。

