

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 年度年度採択研究者

2020 年度 年次報告書

大関 淳一郎

(公財)かずさ DNA 研究所 先端研究開発部／千葉大学 大学院薬学研究院
研究員／客員准教授

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、染色体分配機能を担うセントロメア領域の反復配列を細胞に導入することで作られる。このヒト人工染色体は、複数の導入 DNA 分子が細胞内で複雑に連結したマルチマーであり、この上に本来のヒト染色体と同様の分配機構を獲得し、複製、維持される。また、ヒト人工染色体は大腸菌や酵母の人工染色体よりも 100 倍以上大きな DNA 配列を搭載できるため、遺伝子治療や有用物質生産、ゲノム合成などへの応用も期待される。その一方で、まだ設計通りには作製できず、その形成機構や最終的な DNA 構造、クロマチンの分布が不明であるなどの課題も残っている。本研究では、人工 DNA 配列を元に構造解析可能なヒト人工染色体を作製し、これを解析することでその構造を明らかにする。そして、得られた知見を次の構築に還元してゆくことで、染色体の動作原理を作って調べる手法の確立を目指す。

これまでに、数百個の構造解析可能な人工セントロメア DNA 断片を設計・合成し、これらを各 192kb の 4 つのユニットまで繋ぎ合せた。これらのうちの 1 つはセントロメア形成用のユニットで、残りの 3 つは他の染色体領域を構成するためのヘテロクロマチン形成用ユニットとなっている。前年度は、これらを混合してヒト培養細胞に導入すると、細胞内で複数のユニットが連結してヒト人工染色体を形成することを確認した。今年度は、このヒト人工染色体株のうち、セントロメア形成用のユニットを 1 コピーだけ持ち、この上に集中してセントロメア構造が形成されている株を探索し、候補を複数取得した。このようなヒト人工染色体上では、DNA 配列とセントロメア構造が 1 対 1 で対応するため、その構造解析が可能となる。これらを用いて、人工セントロメア領域の DNA 配列の決定、クロマチン分布情報の取得、動作原理の解明を進めると共に、染色体全域の構造解析が可能なヒト人工染色体作製系の開発も進めた。