

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  
2019 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書
------------------

正木 慶昭

東京工業大学生命理工学院  
助教

副反応を起こさない核酸等価体による長鎖 DNA 合成

## § 1. 研究成果の概要

持続可能な社会を実現するための基盤技術として長鎖 DNA 合成があります。設計した塩基配列通りに自在に合成できる技術は、物質生産や環境保全に向けたゲノム構築などの合成生物学への応用のみならず、合成ライブラリー、医薬品応用、バイオマテリアル、デジタルデータの保存先など、非常に広範な技術革新の基盤技術となり得ます。しかし、現状の合成法であるホスホロアミダイト法は、自在かつ簡便に長鎖 DNA 合成をできる水準にありません。そのため、現在よりも高い信頼性をもつ化学合成法の開発が求められています。

本研究では、ホスホロアミダイト法での化学合成の信頼性向上に向けた方法論を開発しています。ホスホロアミダイト法は、大きく分けて四つの基本となる工程からなっています。すなわち、カップリング工程、キャップ化工程、酸化工程、デブロッキング工程です。それぞれの反応条件の反応性を大幅に変えることで、微量な副反応の生成量の変化を定量し、副反応を起こしている工程の同定とメカニズム推定を行ってきました。微量な副反応による変化の定量法としては、次世代シーケンサーを用いることで 0.01% までの変化を、再現性をもって評価できることを明らかにしました。第一世代の開発した分子の成果として、最も頻度の高い変異反応を 10 分の 1 に低減することに成功したのに対し、昨年度はその低減効果を 50 分の 1 以上にまで改善することに成功しました。今後は、これまでの知見をもとに、新たな課題の解決をおこないつつ、信頼性の高いホスホロアミダイト法の開発を行なっていきます。