

細胞の動的・高次構造体
2022 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

加藤 一希

東京大学 先端科学技術研究センター
特任講師

CRISPR-Cas 酵素 Cas7-11 を用いた細胞操作技術の開発

研究成果の概要

原核生物の CRISPR-Cas 獲得免疫機構に関与する Cas7-11 は RNA 依存性 RNA 分解酵素であることに加えて、Csx29 と高次構造体を形成して RNA 依存性プロテアーゼ活性としてはたらく。本研究提案では Cas7-11:Csx29:ガイド RNA からなる高次構造体を利用して、新規の細胞操作ツールを開発することを目指す。初年度となる 2022 年度では、まず学術的な問いとして「Cas7-11:Csx29 複合体の RNA 依存性プロテアーゼ活性」について、その詳細なメカニズムを生化学的・構造生物学的手法によって解析した。その結果、Csx29 がプロテアーゼとして活性化するのに必要な条件やガイド RNA、標的 RNA の塩基配列に対する知見を得た。さらにクライオ電子顕微鏡を用いた解析によって Cas7-11:Csx29 複合体の構造を決定し、Csx29 が標的 RNA によってプロテアーゼ活性化するメカニズムを明らかにした。さらに *Desulfohalobium* 由来の Cas7-11:Csx29 複合体はヒトの細胞内でも RNA 依存性プロテアーゼ活性を示すことを確認した。これにより Cas7-11:Csx29 を用いた細胞操作ツールの開発に大きく近づいた。また Cas7-11:Csx29 複合体の RNA 依存性プロテアーゼ活性の発見について、論文にまとめ *Science* 誌に発表した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) "RNA-triggered protein cleavage and cell growth arrest by the type III-E CRISPR nuclease-protease", *Science*, vol. 378, No. 6622, pp. 882-889, 2022