

染色体工学研究センター



ゲノム合成による細胞制御技術の創出
—染色体工学技術を用いたゲノムライティングと応用—

研究



<概要> 2016年、Genome Project-Write (GP-W)が立ち上がった。本プロジェクトでは、ゲノムを「読む(read)」から、「合成=書く(write)」に重点を移し、ヒトを含む哺乳類を対象にゲノム配列の動作原理の解明などの基礎研究や複雑な疾患病態(複数遺伝子、遺伝子クラスターおよび染色体ドメインレベル等が関連するもの)の分子メカニズムの解明から医療応用を目的とするものである。

本研究室では独自に開発した染色体工学技術を用いて、「Mb単位の合成DNAを目的細胞に効率的に導入する基盤技術開発」を行い、「ゲノム配列の動作原理の解明」と「産業応用および医療応用」を目指す。

「染色体工学」技術=染色体を切る・繋ぐ・移す

最大の特長: 搭載サイズに制限がない(転座も可能)。

1Kb	10Kb	100Kb	1Mb	10Mb	100Mb
plasmid	cosmid	BAC	YAC	ヒト染色体 (40-250Mb)	

MAC技術による巨大ヒト遺伝子を搭載したTCマウスの作製例

- ヒト21番染色体(35Mb): ダウン症モデルマウス
- ヒトIg(H, L)遺伝子(合計3.5Mb): ヒト抗体産生マウス
- ヒトHLA遺伝子(3 Mb): 免疫系ヒト化マウス
- ヒトCYP3A/UGT2遺伝子 (0.7/1.5Mb): ヒト薬物代謝モデルマウス
- ヒトDMD遺伝子(2.5 Mb): 筋ジストロフィーモデルマウス など

lgHκ-MAC (合成染色体の例)

これらの「Designed Chromosome」は染色体合成分野、ゲノム合成分野の先駆けである

*別の方法での人工染色体作製例はあるが、Mb単位のDNAをマウスで安定に機能させた例は我々のグループ以外には存在しない。

(2)ゲノム動作原理解明プロジェクト

(1)完全合成...ヒト21番染色体
(2)最小化合成...マウス染色体
「天然染色体」vs「完全合成/最小化合成」

(3)産業・医療応用プロジェクト

(1)他種D領域導入ヒト抗体産生マウス
(2)ヒト抗体ヒト/イヌ抗体
(3)日本人HLAハプロタイプ合成

GP-WriteにおけるHAC/MACベクターのグローバルスタンダード化

(1)基盤技術開発プロジェクト

(1)ゲノム搭載効率化 (2)TCマウス作製効率化

担当: 医学部染色体医工学講座・染色体工学研究センター
大平崇人、森脇嵩史、平塚正治、香月康宏、久郷裕之

発がん制御機構の解明①

研究



<概要> がん細胞生存に必須な機能を担うドライバー遺伝子が次々と明らかにされ、近年ではその遺伝子をターゲットとした分子標的薬が開発されている。これまで、染色体工学技術を用いた様々ながん細胞への正常ヒト染色体導入研究を通して、未知がん抑制遺伝子が存在する染色体および遺伝子領域を示す染色体地図の作製し、成果をあげてきた。

染色体工学技術と次世代シーケンサー解析技術を融合した研究アプローチにより、がん抑制機能をもつ責任遺伝子を同定し、機能解析を通して新規がん攻略の基盤となる分子経路の解明を目指す。

① がんは遺伝子の病気

染色体上に存在する遺伝子の異常が発がんの原因となる。

② 染色体地図を頼りに責任遺伝子の同定へ

これまでの実績: 染色体導入

細胞老化誘導遺伝子を含むがん抑制遺伝子が存在するヒト染色体

責任遺伝子の検索

現在進行中の研究: 次世代シーケンサー

さらに高精度な解析能により染色体上に存在するがん抑制遺伝子を網羅的に決定可能

染色体導入により、種々のがん形質の抑制効果を確認。さらに、責任遺伝子を捕えることで発がん経路が予測できる。

③ 発がんメカニズムの解明と創薬の可能性

がん化

抗がん剤A

抗がん剤E

新規ルートD

新規ルートB

発がん経路

新規ルートC

新規発がん経路を把握することは、創薬シーズ発掘に直接繋がる

担当: 医学部染色体医工学講座・染色体工学研究センター
大平崇人、森脇嵩史、平塚正治、香月康宏、久郷裕之

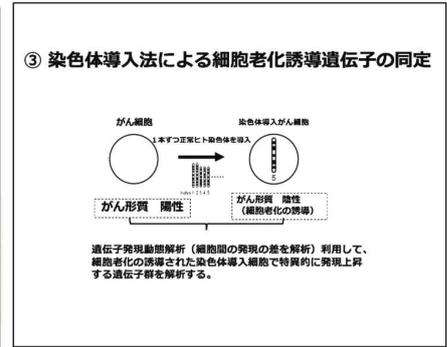
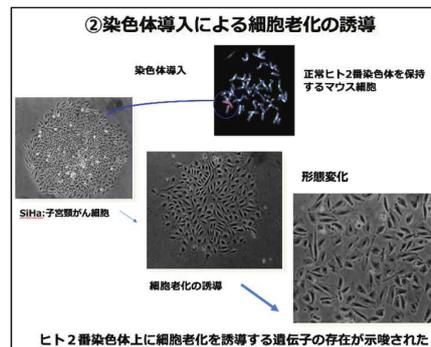
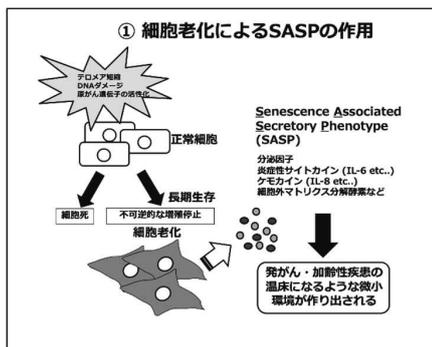
発がん制御機構の解明②

研究



<概要>これまで、染色体工学技術を応用した様々ながん細胞への正常ヒト染色体導入研究を通して、細胞老化を誘導する遺伝子群の存在を明らかにしてきた。

一方、がんの抑制機構と考えられていた細胞老化機構は、がんの温床になり得る微小環境の涵養に寄与する2面性を持ち合わせていることが明らかにされた。さらに、組織に蓄積する老化細胞を取り除くことで個体の健康を維持させるような新たな取組みも注目されている。こうした流れの中で、染色体工学技術と次世代シーケンサー解析技術を融合した研究アプローチにより、新規細胞老化に関わる遺伝子群を同定し、その機能解析を通して老化機構および新規制がん攻略の基盤となる分子経路の解明を目指す。



担当：医学部染色体医工学講座・染色体工学研究センター
大平崇人、森脇嵩史、平塚正治、香月康宏、久郷裕之

病気の解明から治療に向けて



染色体・遺伝子の機能解析およびその利用（遺伝子から個体まで幅広い資材を用いる）から生物の歴史をひもといて世界初の生命現象の解明から医療および医薬品の開発による国民の健康増進と産業への貢献を目指す。

個体-細胞

染色体-クロマチン

遺伝子



- ・発がん機構の解明 がん抑制遺伝子の探索およびその働きを解明（細胞から個体レベルまで）
- ・遺伝子発現制御の解明 染色体工学技術の利用（染色体ドメイン機能解析）
- ・創薬開発 ヒト化（疾患）モデル動物・細胞（薬物代謝, ダウン症等）を用いた創薬研究
- ・ゲノム合成 デザイン染色体・細胞・動物の作製による基礎研究および応用研究
- ・神経細胞分化 疾患iPS/ES細胞を用いた神経細胞分化と治療研究

担当：医学部染色体医工学講座・染色体工学研究センター
大平崇人、森脇嵩史、平塚正治、香月康宏、久郷裕之