

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 副反応を起こさない核酸等価体による長鎖 DNA 合成

2. 個人研究者名

正木 慶昭（東京工業大学生命理工学院 助教）

3. 事後評価結果

本研究では、長鎖 DNA 合成における合成配列の信頼性を大幅に向上させる技術の開発を進め、合成エラーの生成メカニズムを解析するとともに、エラーを回避することが可能な非天然塩基を利用することで塩基置換エラーの中で最も頻度高くみられる GA 置換を最大で 64 分の 1 まで低減することに成功した。長鎖 DNA 合成では、合成配列の信頼性のために、複数回のエラー低減処理と適宜シーケンスによる確認が必要不可欠であり、このことが時間、人的リソース、コストを増大させる。本研究において開発された技術により、これらを大きく軽減でき、かつ正確性の極めて高い DNA 合成法の開発につながることを期待される。また、このような成果により、独自性の高い新たな技術シーズとしての DNA 化学合成法を開発したことで、研究目的を期待以上達成したと判断する。

本研究を進める上で鍵となったコンセプトは、(1)ゲノム合成では鋳型 DNA はごくわずかで良い（収量は問題とならない）、(2)ゲノム合成において問題となる副生成物は変異・挿入・欠失を含むオリゴヌクレオチドのみである、(3)ゲノム合成では増幅反応を利用するため鋳型 DNA は DNA でなくてもよい、の 3 点である。ゲノム合成では、DNA ポリメラーゼを使用した複製、増幅過程が必須であり、元となる化学合成した鋳型 DNA は最終生成物に含まれない。このため、化学合成時における副反応を原理的に回避する非天然塩基を利用した化学合成法の開発を行った。研究の遂行においては、領域内外の研究者との共同研究により、活性化剤内包型固相による DNA 合成での変異・挿入・欠失の評価、また、DNA ポリメラーゼによる正確性向上の可能性を追求するために、変異ポリメラーゼライブラリーの評価も進めた。

本研究では、化学合成による極微量な合成エラーによる影響の網羅的な定量を可能にし、合成エラーの低減のための新たな合成技術を世界に先駆けて実現してきた。多くの研究者が長鎖 DNA 合成を利用するためには、この成果を社会実装することが不可欠であるが、これに関しても現在進められている。論文発表も着実に進められており、本研究者は、今後 DNA 化学合成分野の中核となっていくことが期待される。