2023 年度

創発的研究支援事業　年次報告書

研究担当者	正木慶昭
研究機関名	東京工業大学
所属部署名	生命理工学院
役職名	准教授
研究課題名	微量副反応解析による長鎖核酸の化学合成法の開発
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究では核酸化学合成における微量副反応を網羅的に定量し、長鎖核酸合成を可能にする新しい合成法の開発を目指している。現在の核酸合成は DNA で 99%、RNA で 98%と有機反応としては非常に高い効率で化学合成することが可能である。しかし、機能性の遺伝子や mRNA のように数百塩基以上の核酸を合成するには十分な水準ではない。この合成上の制限が核酸応用技術の可能性を大きく狭めている。そのため、DNA での残りの 1%、RNA での残りの 2%の副反応をいかに抑制するかが重要となる。私たちはこれまで次世代シーケンサーを活用した微量の副反応の定量法を開発してきた。標準的な化学合成条件での副反応を評価したところ、従来の常識とされてきた反応条件が実は多くの微量副反応を引き起こしていることが明らかになってきている。このような経験から、新しい合成法の開発には核酸の化学合成で起こっている現象を網羅的、かつ深く理解することが必要だと考え、微量副反応解析の高度化と高効率な新規核酸合成法の開発に向け本研究に取り組んでいる。

2023 年度には、これまで開発してきた次世代シーケンサーを利用した微量副生成物の定量法の正確性向上に向けた新たな方法論を検討した。予備検討としてモデル基質の合成を達成し、サンプル調整に向けた新たなプロトコルを確立した。また新しい合成法に向け、副生成物の想定される反応機構を元に抑制条件を検討し、ある程度の抑制に成功した。今後は新規手法の精度検証と再現性検証を行い、信頼性のある測定法に発展させる。その後、より高精度の定量法によって反応系で起こっている現象を深く理解し、長鎖核酸を化学合成する新しい方法論の構築へと展開していく。