

谷内江 望 准教授  
Nozomu YACHIE

研究分野：合成生物学、システム生物学、生命情報科学

研究内容：私たちの研究室では分子や細胞を自在にタグ付けする「DNAバーコード」というコンセプトを利用して様々な遺伝子デバイスを開発しています。《観察のために細胞システムを機能拡張する》遺伝子デバイスによって複雑な生命動態にアクセスする方法を研究しています。

2010年 日本学術振興会 海外特別研究員  
2010年 ハーバード大学 博士研究員 (Fritz Roth博士)  
2010年 トロント大学 博士研究員 (Fritz Roth博士)  
2012年 カナダ政府NSERC Banting Postdoctoral Fellow

2014年 東京大学先端科学技術研究センター 准教授  
2014年 科学技術振興機構 さきがけ研究者 (兼任)

## DNAバーコードによる分子・細胞動態計測のハッキング

### DNAバーコードによる新しい遺伝学

次世代シーケンシング技術はパーソナルゲノムのインパクトとともに、短DNAリードを大量に解読できるという特性がDNAバーコードという考え方によって様々な細胞のフェノタイピングを高速化しました。出芽酵母の一遺伝子破壊株のコレクションはそれぞれ人工合成されたDNAバーコードを破壊された遺伝子座にもちます。したがって、全ての破壊株を混合して一斉に細胞プールを薬剤などの環境下でスクリーニングすることができ、スクリーニング後の細胞集団は破壊株毎のDNAバーコード数を次世代シーケンシングによって数え上げることで解析できます。同様に、ベクター上にshRNAやCRISPR sgRNAをコードするDNAもDNAバーコードとして扱うことができます。これらのベクターをプール化して一斉に培養細胞をトランスダクションし、スクリーニング前後のバーコード数を定量することで対応する遺伝子それぞれへ摂動応答を網羅的に解析することが可能になりつつあります (図1)。

### 定量的タンパク質インタラクトームを高速決定するDNAバーコードフュージョン

癌をはじめとするヒトの疾患の細胞動態は単一の遺伝子やシンプルなパスウェイによって制御されるのではなく複雑に絡み合った分子間相互作用によって媒介されることが明らかになりつつあります。このため細胞内のタンパク質相互作用の全貌 (インタラクトーム) を様々な条件下で高速に捉えることが非常に重要ですが、依然として高速かつ安価にこれを計測する技術はありません。私たちは複数の条件下でインタラクトームや複数の因子に関わる細胞の形質を高速に測定するために「バーコードフュージョン法」を開発しました (図2)。バーコードフュージョン法を酵母ツーハイブリッド法のシステムに持ち込むことによって、最低でも250万のタンパク質ペアについて数週間ですべての研究者が高品質のヒトインタラクトームをスクリーニングすることが可能になりました。

### 不均質な細胞集団に挑む

悪性腫瘍や細胞分化、またはそれらのモデルシステムとして利用される細胞培養は不均質な細胞集団から形成され、細胞は相互に作用し合いながらそれぞれの細胞内ダイナミクスを変化させます。しかしながら、細胞クローンそれぞれが細胞集団に対してどのような細胞内分子動態によって寄与し、応答し、組織を形成するか解析できるテクノロジーはこれまでに開発されていません。私たちのチームではDNAバーコードを利用して、細胞分化や発生の系譜を一斉に1細胞レベルでトラックする「DNAバーコード時計法」(図3) や《任意の時間経過後に特定の形質を示すことになる細胞クローン》を遡って不均質な細胞集団のストックから選択的に取り出し、クローン集団の再配合による集団の構成的解析や不均質集団における細胞クローンの分子動態発展解析を可能にするテクノロジーを開発しています。

図1 DNAバーコードは細胞・分子スクリーニングを高速化する

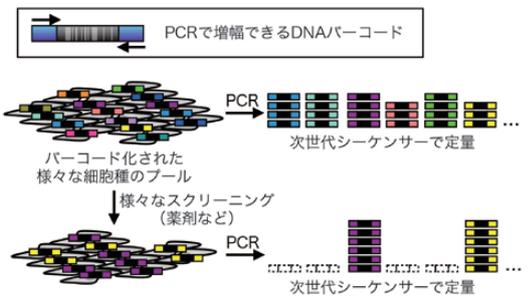


図2 DNAバーコードフュージョンによるタンパク質ネットワークの高速同定

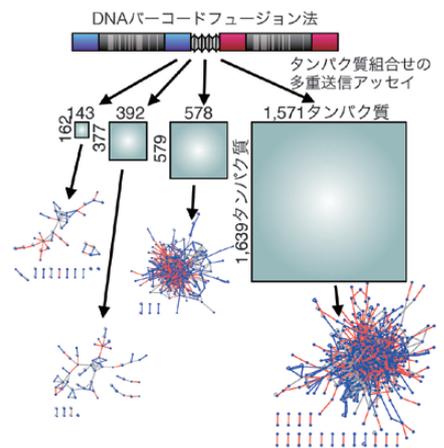


図3 動的に変化するDNAバーコードによって細胞系譜を演繹的にトレースする

