

別刷

生命を科学する 明日の医療を切り拓く

実験医学

Experimental Medicine

Vol.37 No.3

2019

2

特集

時間生物学から サーカディアン・ メディシンへ

24-hour society に挑む
概日リズム研究のステージチェンジ

企画／八木田和弘

細胞の過去がわかる

DNAイベントレコーダーとは？

ゲノム合成の潮流

ラボレポート
ペンシルバニア大学

光によるタンパク質の
可逆的な局在制御法

羊土社

ブレークスルー を狙う バイオテクノロジー

編／東京大学先端科学技術研究センター 谷内江研究室

NGS、ゲノム編集、シングルセル…今の生命科学には、かつてないペースで新技術が登場しています。本連載では、組み合わせのアイデアで、さらなるシナジーをよび起こす先端バイオテクノロジーをご紹介します。

第4回

DNA イベントレコーダーによって 細胞の過去の状態を知る

森 秀人

自然科学には常に「科学者は目の前に現存する試料しか解析できない」という問題が付きまとう。蛍光タンパク質やプローブをもちいた生細胞イメージングでは、細胞や分子を生きのまま観測できるが、限られた種類や数の対象しか扱うことができない。凄まじいスピードで開発されている超並列 DNA シークエンシングや質量分析では、分子プロファイルを網羅的に解析できるが、これらの技術では細胞を破壊してしまうので、同一細胞や個体における分子の動態を調べられないし、細胞がどういった経緯で観察時点における状態に至ったのかを知ることはできない。これまでの連載では DNA 配列が経時的にランダムに書き換わるメモリーシステムによって細胞系譜トレーシングができる例をみた。このようなアプローチに加えて、細胞の内部状態や外部環境の情報を細胞自身もつ DNA メモリーに時間経過とともに書き込むような技術も生まれつつある。細胞にこのようなイベントレコーディングシステムをもたせられるようになると、ある時刻でシステムを破壊して高解像度の分子プロファイルを得ると同時に、それが過去に何を経験してきたのかが分かるだろう。

Cas1-Cas2 が担う CRISPR-Cas システムの免疫獲得機構

第1回でも触れたように、天然の CRISPR-Cas システムの役割は、侵入してきた外来 DNA 配列を CRISPR 配列へ免疫し、同じ外来 DNA の侵入が再び生じたときに免疫した配列から crRNA (CRISPR RNA) を発現させて外来 DNA に Cas タンパク質複合体を誘導し、切

断・分解するというものである。CRISPR-Cas システムは進化的に多様であり、この切断・分解を担う Cas タンパク質複合体の種類によって大きく3つのタイプおよび、少なくとも10以上のサブタイプに分類されるが、外来 DNA の免疫機構はそのタイプにかかわらず共通で、Cas1, Cas2 という2種類のタンパク質が重要な役割を担う¹⁾。

Cas1, Cas2 タンパク質は複合体を形成し、Cas2 タ

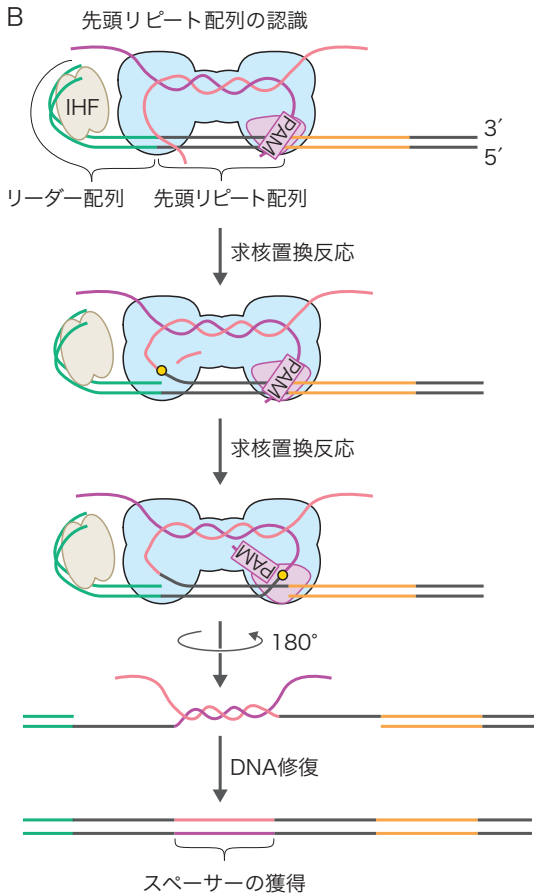
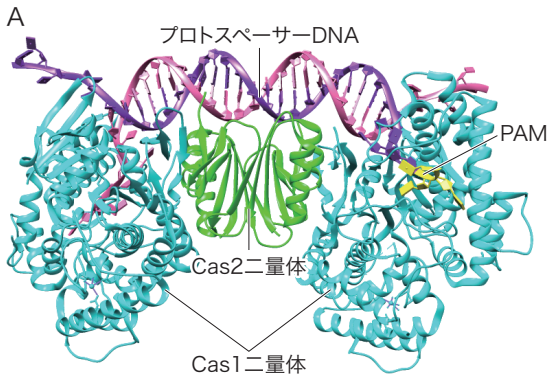


図1 タイプI CRISPRにおけるCas1-Cas2-プロトスペーサーDNA複合体の構造 (A) とCRISPRアレイにおけるスペーサー獲得機構 (B)
(Aの立体構造はPDB ID: 5DQZ, Bは文献1より引用)

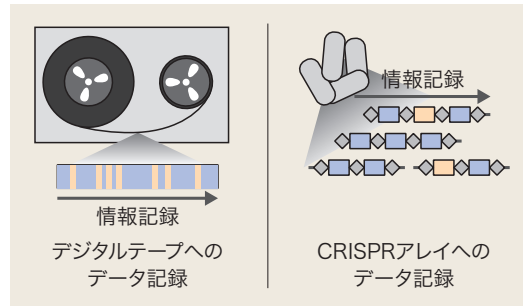


図2 デジタルテープへのデータ記録とCas1-Cas2によるCRISPRアレイへのデータ記録

外部環境あるいは細胞内部の状態に従って細胞内に特定のDNAを生じさせることができれば、時系列情報を伴ってCRISPRアレイにその状態情報を書き込むことができる。(文献4を参考に作成)

ンパク質二量体の両脇にCas1タンパク質二量体がつずつ結合する構造を形成する(図1A)。プラスミドやウイルスといった外来DNAが侵入してくると、このCas1-Cas2複合体がその配列をスキャンし、PAM配列を認識したカ所について約30 bp程度のプロト(前駆)スペーサーを切り出す。CRISPR配列は過去に免疫されたプロトスペーサーがスペーサーとしてリピート配列に挟まれたものがくり返されたアレイ構造をもつ。このCRISPRアレイへの新しいプロトスペーサーの取り込みは、その上流のリーダー配列に最も近いリピート配列に対するプロトスペーサーの末端への求核置換反応を起点として生じ、リーダー配列の3'側に新しくリピート配列に挟まれたスペーサーを獲得する(図1B)。したがって、CRISPRアレイにおけるスペーサーは、リーダー配列に近いものほどより最近に獲得されたものであり、「宿主が過去に経験した免疫の時系列情報」が記録されているということになる。

CRISPR-Casシステムは、Cas9に代表されるゲノム編集としての応用が急速に発展した。しかしながら、近年「Cas1-Cas2によって外来DNAの配列が順序だつてCRISPRアレイに保存されていく」という性質を利用して、これを人工データや細胞内外のイベントレコーディングに利用しようという試みが誕生してきた(図2)。

細胞への人工データの保存

2016年にハーバード大学のGeorge ChurchのグループのSeth Shipmanが中心となって、Cas1-Cas2による人工的なDNA配列のCRISPRアレイへの記録が可能であることが示された²⁾。この研究ではAAGというPAM配列を5'側にもつプロトスペーサーを免疫するType I-E CRISPRシステムがもちいられた。まず、あらかじめCas1とCas2遺伝子を欠損させた大腸菌に対して、外部からエレクトロポレーションで導入する短い二本鎖のプロトスペーサーDNAがゲノム上のCRISPRアレイにCas1とCas2タンパク質の発現誘導依存的に導入できることが示された。次に、異なるプロトスペーサーを一定間隔おきに導入した場合に、CRISPRアレイの配列から導入したプロトスペーサーの順序が再構成できるか検討された。具体的には5種類のプロトスペーサーが別々に3セット準備され、各セットのプロトスペーサーが混合されたものが5ラウンドに渡って順々に大腸菌集団に導入された(図3A)。5ラウンドの導入実験後、CRISPRアレイ領域はPCRで増幅され超並列DNAシーケンシングによって解析された。当然、大腸菌1細胞あたりでは外来DNAの免疫が起こるものもあれば、起こらないものもある。したがって、集団から得られた各CRISPRアレイ領域のシーケンシングリードにおいて同じセット由来のプロトスペーサー配列が複数確認された場合にそれらの2つの組合せそれぞれが想定された順序で並んでいるかが評価された(図3B)。その結果、大腸菌集団全体におけるCRISPRアレイの集合からすべての3セットについてプロトスペーサーの導入順序を正しく再構成できることが示された。

翌年、同グループはCas1-Cas2によって人工DNA配列群を細胞内のゲノムに取り込ませられるということを利用して画像データや動画データを大腸菌細胞集団に書き込むというデモンストレーションを行った³⁾。例えば、30×30ピクセルから成る手のひらのグレースケール画像データ(494バイト)が100種類のプロトスペーサーにコードされ、この混合プールを大腸菌集団に導入、その後CRISPRアレイ領域の超並列シーケンシングによって画像データが完全に復元された。このとき画像のエンコードにはpixetというアイディ

アが採用された。ここでは、各プロトスペーサーは、画像上の任意の9つのピクセル座標を指し示す4bpのpixed配列および対応する各ピクセルの濃淡情報がコードされた3bpが9つ並ぶように設計された。このように、近傍のピクセル情報が同じプロトスペーサーに集中してコードされないようにし、画像の濃淡パターンによってプロトスペーサー配列が極端に特定の塩基に偏らないように工夫された。さらに同グループは1878年にエドワード・マイブリッジが連続写真によって作成した疾走する馬の動画を5フレーム36×26ピクセルにしたものを大腸菌細胞集団のCRISPRアレイに保存した。ここでは各フレームについて、手のひらの画像データと同様にpixedをもちいてエンコードした104のプロトスペーサーが準備され、一定の時間間隔を空けながら5ラウンドに渡って各フレームのプロトスペーサー混合プールがエレクトロポレーションによって大腸菌に導入された。これは同グループが先の3セット混合5ラウンドのプロトスペーサー連続導入実験を行ったものを104セット混合に拡張したことと等価であり(フレーム情報はプロトスペーサーにコードされていない!)、それでも大腸菌集団のCRISPRアレイから90%以上の精度で動画情報が復元できることが示された。ShipmanとChurchらのデモンストレーションは人工的な時系列情報の記録であったとはいえ、細胞集団がこれだけの高密度情報を「そのイベントが発生した順序通りに」DNAに記録できることを示していた。

細胞の外部環境を記録する

ShipmanとChurchらが大腸菌集団に動画データを保存してからわずか4カ月後に、コロンビア大学のHarris WangらはCas1-Cas2をもちいて大腸菌の外部環境変化を時間変化とともに細胞集団のCRISPRアレイに記録するTRACE(temporal recording in arrays by CRISPR expansion)法を発表した⁴⁾。ShipmanとChurchらが人工データの保存技術としてCas1-Cas2を利用して一方で、Wangらは冒頭で述べた細胞の「状態ヒストリー」を細胞自身のDNAに記録することの重要性に注目して、技術コンセプトの確立をめざしていたということになる。

TRACEでは、細胞内に特定の化学物質などの外部環

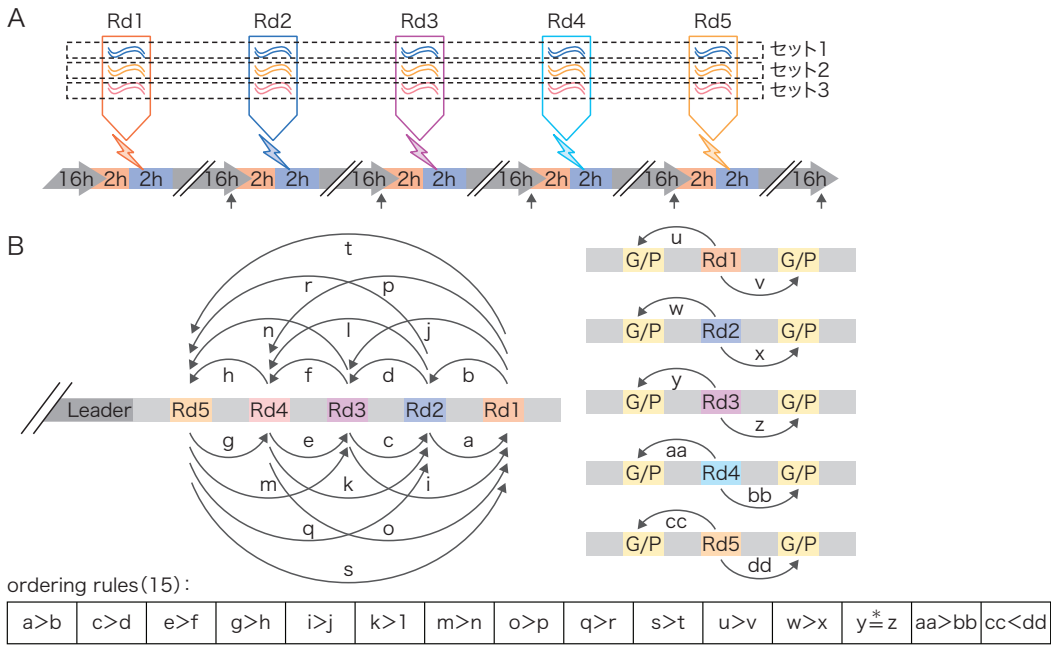


図3 大腸菌集団のもつCRISPRアレイへの人工データの記録

A) 5ラウンドに分けて異なるプロトスペーサー (Rd1～Rd5) が導入された。5ラウンドのデータ記録を行うプロトスペーサーは3セット準備され、各ラウンドにおいて3セットそれぞれのプロトスペーサーは混合して導入された。B) 取りうる2つの獲得スペーサーすべての並び順。矢印の始端は新しく取り込まれたスペーサー、終端は先に取り込まれたスペーサー。細胞内にあるゲノムやプラスミド (G/P) も一定頻度でCRISPRアレイに取り込まれるため、それらと獲得されたスペーサーの順序も考えられる。プロトスペーサーをRd1, Rd2, Rd3, Rd4, Rd5という順番で導入し、集団のCRISPRアレイをシークエンシングした場合、2つのスペーサーの組の順序それぞれを反映するシークエンシングリードの数はordering rules (15) に示すような関係が得られると想定される。

境によってコピー数の変化するプラスミド (Trigger DNA) が用いられ、これがCas1-Cas2によってCRISPRアレイへと取り込まれるしくみが利用された。Cas1-Cas2が高発現状態にあるとき、細胞内には常に一定頻度でCRISPRアレイに取り込まれる自身のゲノムDNAやTrigger DNAとは別にTRACEを動作させる目的で導入されたプラスミド (Reference DNA) が存在する。したがって、Trigger DNAのコピー数が少ない状態ではReference DNAが優先的にCRISPRアレイの先頭に取り込まれる一方で、外部環境に変化があつてTrigger DNAのコピー数が増加した場合は、こちらが優先的にCRISPRアレイに取り込まれる (図4)。実際にWangらはIPTG (遺伝子発現誘導物質) によってコピー数が制御されるTrigger DNAによって、4日間にわたって1日ごとにIPTGに暴露するかしないかの16パターンで大腸菌集団を処理し、それぞれのバ

ターンから得られたCRISPRアレイが細胞の過去の環境状態を正しく反映できることを示した。また銅、トレハロース、フコースによってコピー数の変化するTrigger DNAを同時に用いることで、集団が複数の化学物質についてどのような組合せと順序で暴露されていたかをトレースできることが示された。

塩基編集による環境変化のレコーディング

Cas1-Cas2による環境変化メモリーに続いて、2018年2月にはBroad研究所のDavid LiuのチームがCAMERA (CRISPR-mediated analog multi event recording apparatus) 法というCas9をベースにした環境変化メモリーを発表した⁵⁾。そのなかでもCAMERA2ではニッカーゼ型Cas9 (nCas9) にシチジンの脱アミノ化反応を引き起こすシチジンデアミナー

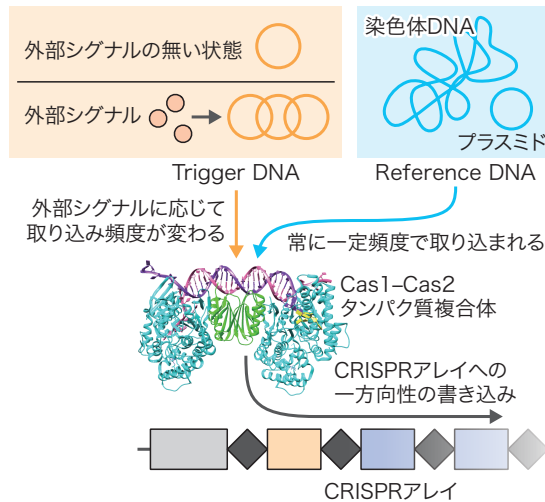


図4 TRACE法の概念

外部シグナルに応じてコピー数の変化するプラスミド (Trigger DNA) が準備された。Cas1-Cas2によって染色体DNAやプラスミドは一定頻度でCRISPRアレイに取り込まれる一方で、Trigger DNAは外部シグナルに応じて取り込み頻度が変わる。CRISPRアレイのシークエンシングにより、Trigger DNAの増幅が生じた (外部シグナル入力があった) タイミングを読み出すことができる。(文献4をもとに作成)

ぜが融合された塩基編集ツール「Base Editor (図5A)」によってガイドRNA (gRNA) のターゲット配列の特定の位置にC→T変異を引き起こす手法⁶⁾⁷⁾が採用され、複数の外部環境の変化をDNAにメモリーできるシステムがつけられた。

gRNAを特定の外部環境依存的に誘導プロモーターによって発現するようにしておく、その環境におかれた細胞においてはgRNAターゲット配列にC→T変異がメモリーされる。LiuらはまずIPTG、アラビノース、ラムノースといった複数の化学物質それぞれによって発現誘導されるgRNAをBase Editorとともに大腸菌細胞に導入することによって、細胞集団がどのような化学物質の組合せに暴露されたかを検知できるようにした。しかしながら、この方法では前述のCas1-Cas2によるCRISPRアレイへのスペーサー獲得のように時系列に依存したDNAメモリーができない。したがって、LiuらはBase Editorをもちいた手法でも順序依存性を実現できるように、特定の化学物質誘導によって発現するgRNA1が別のgRNA2のターゲット配列を書き換えるまでgRNA2は作用できない、というしくみを構築した。つまり、こういうことである。Cas9の

gRNAは20塩基程度のスペーサー配列をもち、3'側にPAM (NGG) をもつそれと相同な配列をターゲットにするが、ターゲット配列の5'側に近い領域はgRNAとある程度のミスマッチが許され、完全にgRNAのスペーサー配列とターゲット配列が一致している必要はない。逆にPAMに近い3'側の領域は「シード配列」とよばれ完全に一致している必要がある。これを利用して、gRNA1によってターゲット1を狙うとこの5'側とオーバーラップするターゲット2のシード配列がgRNA2によってはじめてターゲット可能になるという仕掛けがつけられた (図5B)。これによって、例えばアラビノース→ラムノースという順番で化学物質に暴露されたときのみターゲットサイトに情報が記録されることなどが実現された。またこの研究では、ヒトのWntシグナルに応答して発現する(LEF-TCF)₇プロモーターをBase Editorの発現誘導に用いることによって、Wntシグナルの活性化状態をDNAメモリーに記録することもデモンストレーションされた。

LiuらのCAMERAについての論文がScience誌に掲載された同日、連載第2回でもstgRNAの開発⁸⁾でとり上げたマサチューセッツ工科大学のTimothy Luら

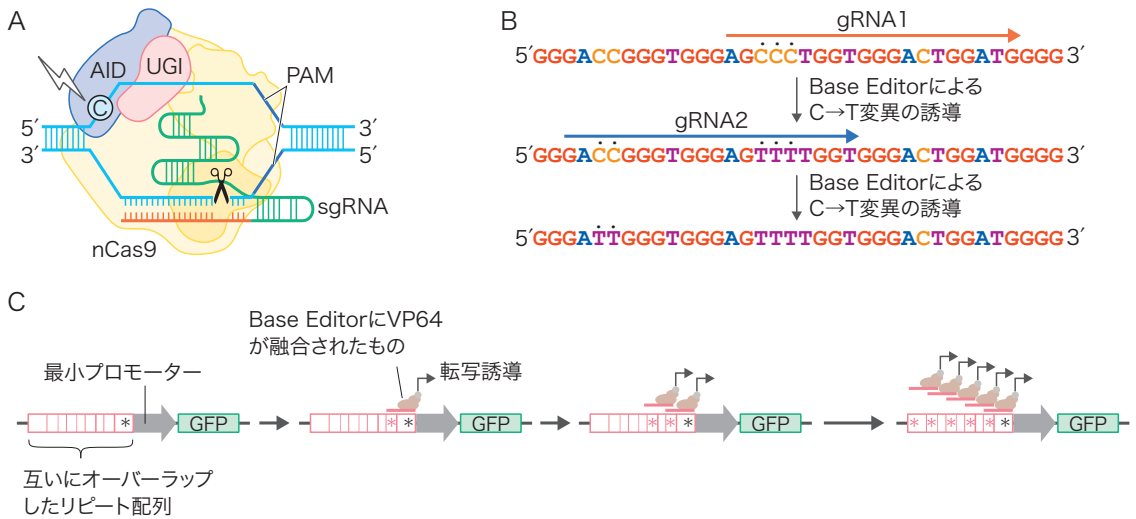


図5 CAMERA法およびDOMINO法

A) Base Editorの構造。シチジンデアミナーゼ (AID) がスパーサー配列のPAMから遠い位置にあるシチジンを脱アミノ化によってウリジンに変換する。ウラシルグリコシラーゼ阻害ドメイン (UGI) の作用によって一塩基除去修復が阻害され、ウリジンはDNA複製を経てチミンに変換される。 B) CAMERAおよびDOMINOにおける回路設計。gRNA1がgRNA2のターゲットサイトのシード配列を編集するとgRNA2がはじめてそのターゲットサイトに作用できるようになる。 C) DOMINO法による時間発展に伴った遺伝子発現増幅。Base Editorに転写因子VP64が融合されたBE-VP64が用いられた。時間発展とともにドミノ倒しのように塩基編集が進み、より多くのBE-VP64がGFPの発現誘導に作用する。最小プロモーターは発現誘導のために必要な転写エレメントで単独では遺伝子発現を引き起こさない。(AはHsu PD, et al : Cell, 157 : 1262-1278, 2014より引用。Cは文献9より引用)

のチームがまさにこのCAMERAを拡張したかのようなDOMINO (DNA-based Ordered Memory and Iteration Network Operator) 法をプレプリントサーバーのbioRxivで公開した⁹⁾。準備していた原稿をCAMERAの発表を受けて即日公開したようなタイミングであった。

DOMINOもCAMERAとほぼ同じアイデアであったが、例えばIPTG依存的に発現するgRNA1がターゲット1aを狙うことで、ターゲット1bのシード配列を書き換え、また同じgRNA1がターゲット1bを狙えるようになることで、ターゲット1cのシード配列を書き換えるというgRNA1による多段階反応が正しくドミノ倒しのように3回くり返された時点で、アラビノース依存的に発現するgRNA2がターゲット2にはじめて作用できるよう回路がつくれ、IPTGの濃度あるいは作用日数依存的にアラビノースによるターゲット2への情報記録が実現された。このような回路では同じgRNAがリピーターする配列を3'側から5'側に向かって次々と編集し、そのたびにgRNAに編集されるターゲッ

ト数も徐々に増えていく。同論文のなかではこれを利用して、DOMINOによって編集されるリピーター配列が5回くり返されたものの下流にプロモーターをもたないGFPをコードしたDNAとBase Editorに転写因子VP64を融合させたものをヒト培養細胞に導入すると、時間変化とともにGFPの発現量が増加することも示された(図5C)。

ゲノム編集を用いたトリックは生物学に有用なイベントレコーダーになれるか？

ここまでに見てきた技術はいずれもゲノム編集もちいて人工的な外部環境の情報をレコーディングするものであった。しかしながら、例えば、人工的に準備されたDNAをCRISPRアレイに順序よく保存できる技術に果たしてどれほどの意味があるのだろうか？ ほかの技術も、細胞の外部環境をレコーディングできるとはいっても、それぞれのモデルシステムにおいて特定の化学物質によって誘導できる発現プロモーターは限

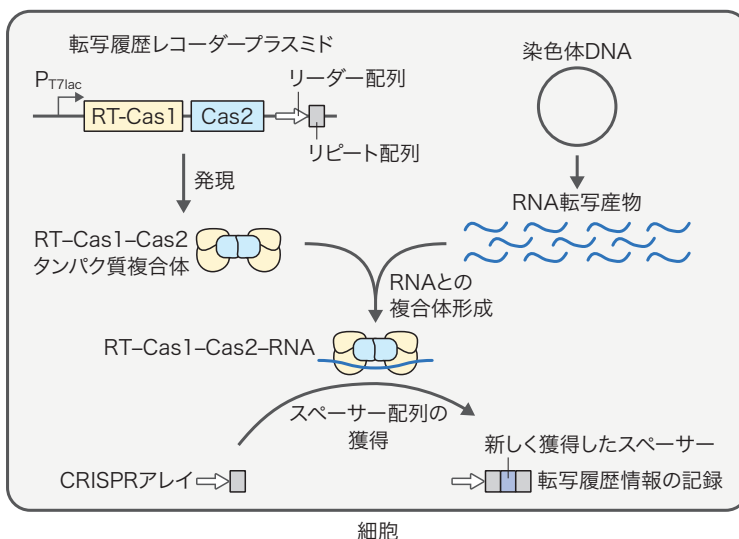


図6 RT-Cas1-Cas2による内在性RNAの逆転写とCRISPRアレイへの取り込み
(文献11より引用)

られており、そのような特定の化学物質（大腸菌におけるIPTGとかアラビノースとか）を検知できるに留まるのではないだろうか？ 結局、オタクな合成生物学者達がおもしろいトリックを作って満足しているだけではないのだろうか？

もちろんトリック作り自体がおもしろいという側面はこういった技術の開発者であれば誰もがもっている一方で、この手のデモンストレーションが増えるにつれ、少なくない研究者達がある共通の可能性を想像するようになった。「細胞内外で発生するさまざまなイベントをDNAメモリーに書き込むようなことができれば、今詳細にオミクス解析をしているサンプルが過去にどのような分子プロファイルをもっていたか、どのような外部環境にあったか知ることができる」—例えば、大脳皮質の神経細胞が発生過程においてどういった遺伝子発現状態の変遷を辿ってそこに至ったのかわかるようになるかもしれない。肺で悪性腫瘍を形成した細胞クローンが過去にどのような物質にさらされていたか情報が得られるかもしれない。

遺伝子発現状態のレコーディング

以前から一部の生物種のCRISPRアレイにRNAウイルスゲノム由来のスペーサーが保存されていることが

指摘されており、外来RNAを逆転写してCRISPRアレイに保存する機構があることが示唆されていた。そのようななか、2016年にスタンフォード大学のAndrew Fireらの研究グループによって、バクテリア *Marinomonas mediterranea* のタイプIIIのCRISPR-Casシステムにおいて逆転写活性をもつタンパク質 (RT-Cas1) が報告され、RT-Cas1-Cas2によって細胞内のRNAが逆転写されてCRISPRアレイに取り込まれるメカニズムが明らかになった¹⁰⁾ (図6)。また、このシステムをもつバクテリアでは内在性の高発現な遺伝子の配列ほどCRISPRアレイにスペーサーとして保存されていることが観察され、自身の細胞において発現したRNAも逆転写されてCRISPRアレイに取り込まれていることが明らかになった。一方、このRT-Cas1-Cas2複合体はそのままでは大腸菌などの外部システムにおいては機能しないことも確認されていたが、研究者達はこれが細胞内トランスクリプトーム動態の記録装置と成りうることを見逃さなかった。

2018年10月、スイス連邦工科大学チューリッヒ校のRandall Plattらの研究グループが世界に先駆けて大腸菌における遺伝子発現状態の変化をCRISPRアレイへと記録するシステムを発表した¹⁰⁾。研究グループははじめにさまざまな生物種がもつRT-Cas1-Cas2のスクリーニングを行い、*Fusicatenibacter saccharivorans* の

RT-Cas1-Cas2が大腸菌で作動することを発見、これが大腸菌において発現誘導をかけた遺伝子の配列や、感染させたRNAウイルスゲノムの配列をCRISPRアレイに取り込むことを示した。さらに、CRISPRアレイに取り込まれた配列群を超並列DNAシーケンシングによって同定するための手法Record-seqを開発、RT-Cas1-Cas2を作動させた大腸菌集団を対数増殖期から停滞期まで培養し、RNA-seqによって得られたトランスクリプトーム情報とRecord-seqの結果を比較したところ、高い相関が観察された。特に停滞期の細胞集団から得られるRecord-seqの結果は、停滞期特異的な遺伝子群よりも対数増殖期特異的な遺伝子群の発現状態と高い相関を示し、CRISPRアレイに過去のトランスクリプトーム情報が保持されていることが示された。さらに、大腸菌集団を酸または酸化ストレスの有無で分けて培養した後、Record-seqによってCRISPRアレイに取り込まれた配列によって細胞集団がストレスを受けたか否かを判別することができた。

さらに大腸菌集団を一過的に薬剤に暴露した場合、薬剤暴露時のトランスクリプトーム状態がCRISPRアレイに反映されるかが試験された。RT-Cas1-Cas2をもつ大腸菌集団を除草剤であるパラコートへの「暴露なし」「一過的な暴露（その後、暴露なし）」「継続的な暴露」の3条件のいずれかで処理し、いくつものレプリケートサンプルについてRNA-seqによるトランスクリプトームとRecord-seqによるCRISPRアレイに保持された配列情報を得た。その結果、主成分分析によるトランスクリプトームの差は観察した時点におけるパラコートへの暴露の有無を見分けることができたが、「暴露なし」の群と「一過的な暴露」の群を見分けることができなかった。一方で、Record-seqの配列情報の主成分分析は「暴露なし」の群と「一過的な暴露」の群を判別することでできた。

このようにRT-Cas1-Cas2とRecord-seqは細胞の内部情報を（比較的網羅的に）その細胞自身のDNAメモリーに書き込んで、取り出した世界ではじめての例となった。一方で、Record-seqにおけるDNAシーケンシングライブラリー調製手法は、CRISPRアレイに取り込まれたそれぞれのスペーサー配列を独立に決定するためのもので、同一CRISPRアレイ内におけるスペーサーの順序を同定することができなかった。

したがって、この研究では過去の複数の時刻におけるトランスクリプトーム動態を捉えることは行われなかったが、時系列情報に従って発生したイベント情報をCRISPRアレイに書き込んで読み出す手法はすでにみたようにShipmanとChurchらによって達成されており、RT-Cas1-Cas2を用いる手法についても観察時点から遡って過去のトランスクリプトーム動態を再構成できるようになるにはそう長い時間はかからないであろう。



細胞の外部イベントあるいは内部状態を時間発展とともに細胞搭載型のDNAイベントレコーダーに記録し、観察する時点で一気に取り出すというようなことが可能になった場合、それによって新しく挑戦できる生物学の課題には枚挙にいとまがない。こういったことを考えていく場合、次のようなことがさらなる技術開発の指針になるはずである。例えば、特定の化学物質に応答する発現誘導プロモーターを用いたシステムは限られた細胞環境についてのみ情報を記録できるとどまる。したがって、RT-Cas1-Cas2のように比較的広範に細胞内の分子状態を網羅的に記録して、そこから環境状態を推定するようなアプローチの方がより筋が良さそうである。一方で、RT-Cas1-Cas2はおろか、Cas1-Cas2についても哺乳動物の細胞内で動作した例はない。今後哺乳動物細胞で動作するCas1-Cas2およびRT-Cas1-Cas2の開発がますます重要になってくるであろう。あるいは、CAMERAやDOMINOのようなアプローチは現在のところ発現誘導プロモーターを利用して特定の環境や状態の応答記録に限られているが、哺乳動物で利用できるBase Editorをもちいているため、これらを拡張することも考えられる。例えば、自在にOct4やNanog、その他の多くの重要なマーカー遺伝子の発現状態を時系列でBase EditorによってDNAメモリーに記録していくようなことはできるだろうか？

単一細胞あたりに保存できるデータ量も重要である。今回見た技術群はいずれも細胞集団に情報を記録するものであり、単一細胞にすべての情報を記録できるものではなかった。これはひとえに、Cas1-Cas2やBase Editorをはじめとした回路構築にもちいられた部品の多くが確率的に作動するために、少数分子のDNAメ

モリーシステムをもった単一細胞のみですべての情報記録ができないこと、そもそも単一細胞あたりに書き込んで読み出せる情報量が限られているということに尽きるであろう。集団が補完し合う情報を利用せざるを得なかったのだと考えられる。より大きな情報を取り扱うために長いCRISPRアレイからの情報の読み出しを考えると、ナノポアなどによるロングリードシーケンシングがこの分野の一助を担うことが期待される。一方で、特に現代生物学は対象の集団平均にはあまり興味がなく、このようなDNAイベントレコーダー技術も個体や複雑なシステムのなかにある不均質な細胞動態を知ろうとするからこそ価値が見出される。したがって、今後DNAイベントレコーダーという考え方がどのように対象とするシステムにおける異なる細胞の状態記録に応用可能か考えていく必要がある。

今回はこの点にも鑑みて、近年発展の目覚ましい1細胞解析技術に焦点を当てる。特にシングルセルトランスクリプトーム技術は分化過程にある細胞、組織や腫瘍における大量の1細胞のトランスクリプトームを同定することを可能にし、これらのシステムが実に多様な細胞種から構成されることを明らかにした。また

DNAバーコードとゲノム編集による細胞系譜技術は直ちにシングルセルトランスクリプトーム技術と結びつき、どのような細胞種がどのような細胞系譜を辿ったのか大規模に調べられるようになりつつある。DNAイベントレコーダー技術もシングルセル技術と結びつけることができるのか、そうなった場合どういった生物学にチャレンジできるようになるのか、想像しながら触れると大きく知的好奇心が掻き立てられるはずである。

文献

- 1) Jackson SA, et al : Science, 356 : eaa15056, 2017
- 2) Shipman SL, et al : Science, 353 : aaf1175, 2016
- 3) Shipman SL, et al : Nature, 547 : 345-349, 2017
- 4) Sheth RU, et al : Science, 358 : 1457-1461, 2017
- 5) Tang W, Liu DR : Science, 360 : eaap8992, 2018
- 6) Komer AC, et al : Nature, 533 : 420-424, 2016
- 7) Nishida K, et al : Science, 353 : aaf8729, 2016
- 8) Perli SD, et al : Science, 353 : aag0511, 2016
- 9) Farzadfard F, et al : bioRxiv, 263657, 2018
- 10) Silas S, et al : Science, 351 : aad4234, 2016
- 11) Schmidt F, et al : Nature, 562 : 380-385, 2018

著者プロフィール

森 秀人 (Hideto Mori)

東京大学先端科学技術研究センター谷内江研究室交流研究生。慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科後期博士課程1年。周期的リポート配列捕捉のアルゴリズム、ソフトウェア開発等、理論的アプローチによって生命システムを理解するための研究を進めている。



谷内江研究室ウェブサイト：<http://yachie-lab.org/>

本 pdf は、著作者自身によるサーバーへのアップロード、配布の目的にのみご利用いただけます。

以下の行為はご遠慮ください

- ・ 本 pdf の販売など、直接的な利益を得る目的での利用
- ・ 本 pdf の一部を抜粋、あるいは改変しての利用
- ・ 本 pdf の第三者による配布

書籍名：実験医学 Vol.37 No.3

使用頁：440～448 頁

著者名：森 秀人

発行社：(株)羊土社

発行年：2018 年

© YODOSHA CO., LTD. 2019