

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	正木 慶昭
研究機関名	東京科学大学
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	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究では、核酸化学合成においてわずかに生じる副反応を網羅的に定量し、それを抑制することで、長鎖核酸を合成可能とする新しい合成技術の開発を目指している。従来の核酸合成法は、1 塩基ごとの反応効率が DNA で 99%、RNA で 98% に達しており、一見、極めて高効率な反応系に見える。しかし、100 塩基を超える長鎖核酸を合成しようとする、理論上の収率は大きく低下し、目的の完全長の核酸を得ることは困難である。そのため長鎖核酸を用いた各種応用技術、ゲノム編集や mRNA 医薬といった技術の課題解決において、化学合成によって導入される化学修飾が利用できず、大きな開発上の制限となっている。この制限を打破するには、従来は見過ごされてきた微量の副反応を高精度で把握し、最小限に抑えるための化学合成条件の最適化が必要となる。これまでに、次世代シーケンサー (NGS) を利用することで、極めて微量の合成エラーを検出し定量する手法を確立してきた。これにより、従来の常識とされてきた反応条件が、実際には多様な副反応を誘発していることを明らかにしている。

2024 年度は、さらに詳細な副反応解析と新規合成法の開発に向けた基盤技術の開発を進めた。具体的には、合成過程で生じるエラーによって形成される非標準構造を含むオリゴヌクレオチドを合成し、合成エラーの特徴を評価可能な系を構築した。また、複数のポリメラーゼを用いて、定量法としての正確性・選択性を検討し、測定法の高精度化に取り組んだ。さらに、これらの手法について再現性検証を行った。今後は、これらの基盤技術をもとに、従来法では実現困難であった数百塩基に及ぶ完全長核酸の高効率合成を可能とする、新しい化学合成法の構築を目指す。