

ヒト iPS 細胞におけるゲノム大規模編集法の最適化

(東工大生命理工¹) ○河野 隼也¹・大野 知幸¹・相澤 康則¹

Improvement of large-scale genome editing method in human iPS cells (¹*Sch. Life Sci. Tech., Tokyo Tech.*) ○Shunya Kono,¹ Tomoyuki Ohno,¹ Yasunori Aizawa¹

Large-scale genome editing opens an avenue to our understanding of functional significance of multi-kilobase-scale genomic regions, which can't be achieved by conventional CRISPR editing. Our group has recently developed a method called Universal Knock-in System (UKiS), by which ~10kb genomic regions can be substituted into any sequences that we desire in human iPS cells. With an aim of expanding UKiS versatility, this study attempted to apply UKiS in human iPS cells for modifying one of the toughest genomic regions for editing in the human genome, *ARHGAP11B* gene locus. This is a human-specific gene, which was created after the divergence between human and chimpanzee by genomic duplication from the *ARHGAP11A* gene. Therefore, nucleotide sequences of both genes are so similar that it is almost impossible to modify only *ARHGAP11B* by CRISPR editing alone. In this presentation, we will introduce our UKiS-based strategy for the large-scale modification of *ARHGAP11B* and discuss applicability of UKiS by evaluating our latest data.

Keywords : *Genome Editing, Human genome*

ゲノム大規模編集技術は、通常の CRISPR 技術によるゲノム編集だけでは不可能な、数万塩基対もの広いゲノム領域がもつ機能的意義の理解を可能にする。我々のグループでは近年、一万塩基対程度のヒトゲノム領域を iPS 細胞内で好きな配列に改変できる技術 (Universal Knock-in System ; UKiS 法) を開発した。本研究では、UKiS 法の実用可能性を拓げるため、ヒトゲノムの中でもゲノムの大規模改変が最も困難な領域の一つである *ARHGAP11B* 遺伝子座位を改変することを試みた。この遺伝子はいわゆるヒト特異的遺伝子であり、チンパンジーとヒトとの種分岐が起きた後に、相同遺伝子である *ARHGAP11A* 遺伝子座位が重複することにより生まれた遺伝子である。すなわち両遺伝子の DNA 配列は非常に類似しており、*ARHGAP11B* 遺伝子座位のみを既存の CRISPR 技術単独で改変することはほぼ不可能となっている。本発表では、UKiS 法を用いて *ARHGAP11B* 遺伝子座位を大規模に改変する研究戦略を紹介し、最新のデータと照らし合わせながら UKiS 法の応用性についても議論する。