特集 分析化学の貢献を期待して~異分野領域の最新研究~ ~~~~~~~~

人工遺伝子・長鎖 DNA の合成と分析が支える遺伝子治療の発展

山田尚之

1 はじめに

生物資源やバイオテクノロジーを活用した持続可能な循環型の産業・経済社会を意味するバイオエコノミーは、医薬品をはじめとして化学素材、燃料、農薬、食品等の様々な産業分野を対象とし、その経済効果は2030~2040年で年間約2~4兆ドルになると推計されている。生物による効率的な物質生産を実現するバイオものづくりは、バイオエコノミーの基盤となる持続可能な生産法として注目されている。日本政府の「骨太方針2023」にバイオものづくりに対する投資拡充が明文化され、対応する国家プロジェクトが始動した。また、経団連がバイオトランスフォーメーション戦略とその実現のための提言、重要施策を発表するなど、官民ともにその機運と期待が高まっている。

合成生物学は、人工遺伝子合成とゲノム編集技術等の 最先端の科学技術を活用して遺伝情報を操作することに より、生物を特定の目的に適応させる学術分野である. ゲノム中の任意の塩基配列を編集するゲノム編集に対 し、設計した塩基配列の遺伝子を新規に合成する人工遺 伝子合成は、遺伝子工学や分子生物学の分野で広く利用 されている. 代表的なものとしてアミノ酸,核酸といっ たバイオ素材・調味料や抗体医薬品、ワクチン、再生・ 細胞医療,遺伝子治療といったバイオ医薬がある. その 他バイオ燃料、バイオ農薬、遺伝子組換え作物など、ケ ミカルから食物まで幅広く応用されている. 人工知能 (AI) との組み合わせにより著しく進化している分野で ある。ゲノム編集と比べて人工遺伝子合成・長鎖 DNA 合成は自由自在に大規模な遺伝子ネットワークを構築す ることができるが、長鎖 DNA の合成は技術的に困難で あり、高コストが課題である.

2 人工遺伝子合成技術

2・1 人工遺伝子の合成プロセス

長鎖の人工遺伝子合成は複数の工程から構成される (図 1) 1 . 初めに目的の遺伝子配列の全領域をカバーするように数から数十塩基程度 ($\sim 10^{2}$ mer) の一本鎖 DNA であるオリゴ DNA をデザインする. 設計した複数のオリゴ DNA を化学合成法または酵素合成法で合成し、これらを材料として二本鎖 DNA を構築する. この



図 1 人工遺伝子・長鎖 DNA の合成工程¹⁾

過程で配列にエラーが生じた場合は修復を行う. 組み立てた複数の二本鎖 DNA 断片を集積することで人工遺伝子・長鎖 DNA を合成する.

2·2 オリゴ DNA 合成法 (~10² mer)

オリゴ DNA の化学合成は、1980 年代に開発されたホ スホロアミダイト法が主流であり、優れた自動合成機が 市販されている. 本法は支持担体を用いた固相合成法 で、脱保護→カップリング→キャッピング→酸化の反応 工程からなるサイクルを繰り返すことにより、一塩基ず つ核酸を伸長し、最後に支持担体からオリゴ DNA を切 り出す. 一塩基伸長毎の反応収率は99.5%以上と高く. 約 100~200 mer までのオリゴ DNA が合成可能である. 一方,高価な試薬や有機溶剤の使用が課題である. Twist Bioscience 社は 1996 年に登場したインクジェット 技術を用いたシリコンアレイ法をベースとして省試薬、 省溶媒、ハイスループット化を進め、現在商用製造に利 用している。2020年以降、開発が加速している酵素合 成法は、化学試薬の代わりに DNA の合成を担う酵素 (DNA ポリメラーゼ) を利用する. 有機溶媒の消費量が 少なく、正確性が高い点が有利であるが、コスト高が課 題である.

2·3 二本鎖 DNA の構築法(10²~10³ bp)

遺伝子として機能するサイズの二本鎖 DNA(10²~10³ bp)の構築法として、複数の一本鎖オリゴ DNA を連結する Polymerase Cycling Assembly(PCA)法が普及している。この方法はオーバーラップ配列を持つオリゴ DNA をアニーリングし、一本鎖のギャップ部分を DNAポリメラーゼで合成し二本鎖 DNA とする。最後に目的

ぶんせき 2025 11 429

配列の両端をプライミングサイトとした PCR で増幅し目的の DNA 断片を調製する.

2·4 人工遺伝子・長鎖 DNA の合成(数千 bp~) 2·4·1 人工遺伝子・長鎖 DNA 合成のための集積法

複数の遺伝子から構成される遺伝子クラスターやゲノ ムなど千 bp を超える DNA は、複数の DNA 断片を合成 し集積して作成する. Gibson Assembly 法, Golden Gate 法、酵母や枯草菌などの細胞・微生物を用いる方 法など様々な集積法がある. それぞれ集積可能な DNA 断片数,成功率,配列エラー率,手技の難度など優劣が ある. 2009 年に発明された Gibson Assembly 法はオー バーラップ配列を用いる方法で、隣接する DNA 断片の 末端に共通配列を用意し、in vitroで3種類の酵素を作 用させてオーバーラップ配列を作成、生成した相同領域 でアニーリング後ギャップを埋め、最後にニック(切れ 目) を修復する方法である. 2010 年に登場した Golden Gate 法は, in vitro で Type IIs 制限酵素を用いて 4 塩基 の突出部位を形成し、相補的な配列を持つ隣の DNA 断 片とアニーリング後、ligase により DNA 断片同士を連 結する方法である. いずれの手法も最終工程で細胞を用 いたクローニングを行い、DNA 配列の確認・選別を経 て、設計通りの人工遺伝子・長鎖 DNA を環状のプラス ミド DNA として取得する. プラスミド DNA とは、染 色体とは別に細胞内に存在し,独立して複製する DNA 分子である. 通常, 環状の二本鎖として存在し, 遺伝子 工学のツールとして利用される.

2・4・2 細胞・微生物を用いた集積法

最も一般的な方法は酵母集積法である。酵母の持つDNA二本鎖切断の修復時の相同組換え機構を利用し、細胞内に取り込ませた複数のDNA断片の相同配列領域で連結する。細胞内では直鎖状DNAは複製されず、すべてのDNA断片が連結して生成した環状プラスミドのみが複製されることで目的の長鎖DNAを得る。100kbpを超える集積が可能であるが、増殖時間が長いこと、クローニングのヒット率が低いことやGC含量の高いDNA断片の集積が困難などの課題がある。

OGAB[®]法(Ordered Gene Assembly in Bacillus subtilis法)²⁾は、枯草菌の特性を利用し一度に 50 以上の DNA 断片を決められた順番通り集積する方法で、数 kb~100kb 超の長鎖 DNA など合成難度の高い DNA を構築可能な技術である(図 2). 目的の配列情報から集積に必要な DNA 断片を設計し、化学合成と PCA により数百 bp の二本鎖 DNA 断片を合成する. 続いて複数の DNA 断片とプラスミドベクターを連結することにより、タンデムリピートの直鎖状 DNA を調製する. 枯草菌はこのタンデムリピート直鎖状 DNA を自発的に細胞内の取り込み、環状化する特性を有しており、枯草菌からプ

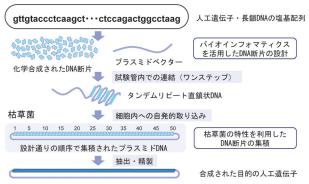


図 2 OGAB®法による人工遺伝子合成2)

ラスミド DNA を抽出・精製することで目的の人工遺伝子を取得する.

直鎖状 DNA を細胞内で環状化できる OGAB[®] 法は、大腸菌や酵母を用いる従来法では困難な長鎖 DNA の合成を可能とした。これまでに 135 kbp の人工遺伝子,リピート配列や GC 含量が多く合成困難な配列を含む 500種類を超える人工遺伝子の合成に成功している。 OGAB[®] 法を基に人工遺伝子合成受託サービスのスタートアップとしてシンプロジェン社が設立された。その後本技術を活用し、治療用ウイルスベクターや mRNA 医薬の研究・製造関連事業に展開している。

2·4·3 無細胞系長鎖 DNA 合成·增幅技術

合成対象の DNA が宿主細胞に対して毒性を持つ場合は細胞を用いた合成法は利用できない。これを解決する方法として、立教大学の末次教授らは大腸菌のゲノム複製システムを試験管内で再現する Replication Cycle Reaction 法を開発した。酵素を使った DNA 断片の連結技術と組み合わせることで長鎖環状 DNA の構築と増幅が可能である³⁾。本成果を事業化したオリシロジェノミクス社は、2023 年に mRNA ワクチン企業である米国モデルナ社に買収された。

3 人工遺伝子・長鎖 DNA の分析

3・1 定性・定量分析の重要性について

通常,分子生物学で用いられる目的遺伝子は生物や環境より採取したゲノム DNA やその断片からクローニングして調製される.これに対し人工遺伝子は,人為的に1から合成されたものであり,機能が発現されるか否が不明である.何らかの機能を持つ天然由来の遺伝子と比べて,設計通りの配列であることをより詳細に確認しなければならない.さらに遺伝子関連のバイオ医薬品の場合,安全性と有効性の観点から,定性分析と定量分析の両方の視点で詳細かつ多様な分析が必要となる.

3・2 定量 PCR とデジタル PCR による定量分析

定量的ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)は、PCR 反応

35んせき 2025 11

による DNA の増幅量をリアルタイムに測定し、増幅率に基づいて鋳型となる DNA を定量する方法である⁴⁾. mRNA は逆転写酵素反応を組み合わせた定量的逆転写 PCR(RT-qPCR)で 行われる. また デジタル PCR (dPCR) は、マイクロチップやナノドロップレットといった微細空間内に核酸と PCR 試薬を分配して PCR 反応を行う技術で、分画ごとに対象の核酸が存在していたかいないかをデジタル情報として出力されるため、絶対定量が可能な定量法である⁴⁾.

3・3 アガロースゲル電気泳動

合成した人工遺伝子や長鎖 DNA の鎖長が設計配列と 合致すること、および純度を簡便に調べる方法としてア ガロースゲル電気泳動 (agarose gel electrophoresis, AGE) が用いられる. また、制限酵素処理で生じる DNA 断片の AGE による制限酵素マップから簡易な配列 解析を行う.AGE は同じ配列のプラスミド DNA でもト ポロジーが異なることにより移動度に差異が生じる. 超 らせん構造をとる環状 DNA (covalently closed circular, ccc または super coil (sc) DNA) が最も安定でコンパ クトである. 二本鎖のうち片方の DNA 鎖にニックが入 ると開環状 (open circular, OC) DNA となる. そのほ かに二本鎖の両端が切断された直鎖状 (linear) DNA が あり、これらはAGEで分離できる。通常のAGEは20 kb 程度まで分析が可能であるが、より長鎖の DNA の分 析には1990年代~2010年代に主流であったパルス フィールドゲル電気泳動法を用いる. 一定方向の電場に より DNA 断片を分離する AGE に対して、パルスフィー ルドゲル電気泳動は、電場の向きを指定した時間周期で 変動させることにより、巨大 DNA を分離する方法であ る.

3・4 キャピラリーゲル電気泳動

キャピラリーゲル電気泳動(capillary gel electrophoresis, CGE) は、対象の DNA の分子サイズに適した高分子ハイドロゲルと蛍光色素を充填したキャピラリーに高電場

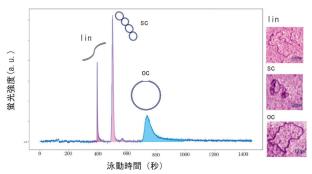


図3 プラスミド (pUC19) の構造と CGE デンシトグラム 左: SC (薄赤) super coiled, OC (青) open circular, Lin (赤) linear DNA;右:原子間力顕微鏡,(上) linear DNA,(中) super coiled,(下) open circular,文献⁵⁾より引用(一部改).

をかけ、分子サイズと荷電状態による泳動度の違いで分離する方法である。特に sc, oc, liner DNA といったトポロジーの分離能、定量性および感度が AGE より優れている(図 3)⁵⁾. CGE で用いられる蛍光色素は核酸と結合することで蛍光強度が増大する性質をもっており、一本鎖 DNA と二本鎖 DNA,環状 DNA と直鎖 DNA では結合性が異なるため、測定対象と目的に適した蛍光色素を選択することが重要である。

3.5 シーケンス解析(塩基配列解析)

合成途中の DNA 断片や最終品の長鎖 DNA が設計通 りの塩基配列であることを確認するために、サンガー シーケンス. 次世代シーケンス (Next-Generation Sequencing, NGS), ナノポアシーケンスの三つの手法 が用いられる. 1970 年代に開発されたサンガーシーケ ンスは一塩基ずつ順番に配列を読み解く手法で、700~ 1000 塩基程の配列解析や繰返し配列, mRNAの polyA 鎖の解析に適している. これに対して、2000年代に登 場し現在も進化している NGS は、数百万から数十億、 数兆の大量の塩基配列を並列に決定することができる. サンガーシーケンスと比べて低コスト・ハイスループット で、大規模なゲノム解析や長鎖 DNA の全長解析に適し ている. また新しいシーケンス技術として、膜タンパク 質で構成された細孔(ナノポア)を DNA が通過する際 の電気的変化で塩基の種類を判別し、配列をリアルタイ ムに読み取るナノポアシーケンス法が開発され、2015 年に商用機が登場した. 若干精度が劣るものの、超長鎖 のリード(4 Mb 以上)をリアルタイムで解析できる強 みがある. 各手法は目的と用途に応じて使い分けられて いる. 詳細な解説は教科書やレビューを参照されたい6.

4 mRNA 医薬品と遺伝子治療等製品の分析

4・1 分析の必要性について

遺伝子工学を用いて開発されるバイオ医薬品において、人工遺伝子・プラスミド DNA は極めて重要な物質である。特に疾患原因遺伝子の修復・置換・補充などを施す遺伝子治療等製品(例・アデノ随伴ウイルスベクター)と mRNA ワクチン・医薬品は、主要原料がプラスミド DNA であり、薬効の主役は人工遺伝子である。したがって、人工遺伝子・プラスミド DNA の品質は、mRNA 医薬品とウイルスベクターの生産性、品質、有効性に大きな影響を及ぼすため、詳細な分析が必要となる。

4·2 mRNA ワクチン・医薬品

4·2·1 mRNA ワクチン・医薬品の構造と製法

mRNA ワクチンおよび医薬品の主要原料である鋳型 DNA は、主に大腸菌を用いた発酵プロセス等により製造した環状のプラスミド DNA を制限酵素で切断し直鎖

ぶんせき 2025 11 *431*

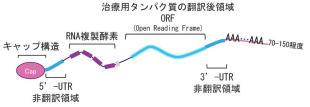


図4 自己増幅型 mRNA ワクチン・医薬の構造

化することで調製される. 続いて、T7ポリメラーゼを用いた $in\ vitm$ 転写合成、キャップ付加反応により、目的の mRNA を合成し、精製工程を経て原薬となる. 一般的な mRNA の全長は治療用タンパク質の遺伝子やpolyA 鎖の長さに依存するがおおむね 5 kb 以下である.

少量投与で効果と持続性のある次世代の自己増殖型 mRNA は、RNA 複製酵素遺伝子が搭載されていること から全長 10 kb を超える(図 4).

4·2·2 鋳型 DNA の分析

重要原料である鋳型 DNA の品質試験と特性解析に関する情報は mRNA 原薬に比べて少ないため、後述の遺伝子治療用ウイルスベクターの原料プラスミド DNA に関する情報が参考となる(4・3・2). 特徴的な構造である PolyA 鎖については、サンガーシーケンスや CGE に加え、LC-MS/MS による polyA および polyT 鎖長の解析など研究開発が活発な分野である.一方、トポロジーの不均一性に関する報告⁷⁾のような、鋳型 DNA の品質が mRNA 原薬の品質に及ぼす影響に関する知見はまだ少ない.

4·2·3 mRNA の分析

mRNA 原薬の品質試験と特性解析については、WHOのガイドライン、米国薬局方の分析手順書⁹⁾と国内の審議結果報告書の内容が、医療機器レギュラトリーサイエンスに詳しく纏められている⁹⁾. 核酸に関する品質特性項目には、①同一性:塩基配列確認(サンガーシーケンス、NGS、RT-PCR)、②定量:mRNA 含量(UV-VIS、RT-qPCR、RT-dPCR)、③完全性:5′キャップ付加率・3′ポリA鎖付加率・鎖長(AGE、クロマトグラフィー、PCR)、④純度:不純物である二本鎖RNA(イムノブロット、HPLC)、残存鋳型DNA(qPCR)と、複数の分析法が用いられている。

2022 年に報告された新しい塩基配列解析法として LC-MS/MS を用いたオリゴヌクレオチドマッピング法 がある. これはタンパク質のペプチドマッピングと類似した手法で、mRNA を消化酵素で部分消化し、生成した RNA 断片を LC-MS/MS で解析し、同定された配列をマッピングする手法である¹⁰⁾. LC は核酸分析用にイオンペアー逆相 HPLC(IP-RP-HPLC)を、質量分析は ESI のネガティブモードで行う、測定データを専用の解析ソ

フトを用いて観測されたオリゴ DNA 断片の帰属を行い、酵素添加量の異なる複数条件の測定解析結果を統合することで 90 % 以上のカバー率を達成することができる. LC-MS/MS はオリゴヌクレオチドマッピング以外に、polyA 鎖やキャップ構造の分析など幅広く活用される.

4・3 遺伝子治療用ウイルスベクター

4·3·1 アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの製法

遺伝子治療用ウイルスベクターの中では安全性と実績からアデノ随伴ウイルス(Adeno associated virus, AAV)ベクターが最も多く用いられている。一般的に遺伝子治療用 AAV ベクターは,原料となる3種類の環状プラスミド DNA を HEK293 細胞等の動物細胞株に一過性に導入し、培養することにより生産される。製造法の詳細は他の解説を参照されたい¹¹⁾.

4·3·2 原料となるプラスミド DNA の分析

プラスミド DNA は、原薬となる AAV ベクターや mRNA 医薬品の品質に大きな影響を持つ重要な原料であるため GMP 準拠したあるいは GMP like の製造が行われる.世界的なバイオ医薬品業界団体である BioPhorum の提言レポート記載の内容からプラスミド DNA の品質評価について核酸(DNA、RNA)分析の項目を抜粋し表 1 に記した¹²⁾. AAV ベクターと mRNA 医薬品は新しいタイプの医薬品であることから、測定法は継続的に改善されて行く.

表 1 原料プラスミド DNA の品質試験項目例 (核酸のみ)12)

ee H	And the Alle
項目	測定法
定量 (含量)	紫外分光 (UV) A260
定量/DNA 均一性	キャピラリーゲル電気泳動 (CGE), アガロース電気泳動 (AGE), HPLC
同一性	AGE, シーケンス, 制限酵素マップ (AGE)
純度:DNA	UV A260/280
純度:% Supercoiled	CGE, HPLC
純度:残存 DNA	定量 PCR(qPCR)
純度:残存 RNA	HPLC, 蛍光分析

4·3·3 AAV ベクターの分析

AAV ベクターは、3種類の構造タンパク質から構成される正20面体のウイルス粒子(カプシド)の内部に治療用目的遺伝子が封入されたものである。したがって、タンパク質と核酸(遺伝子)と粒子という三つの側面で品質評価を行う必要がある。AAV ベクターの品質特性項目については、「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」¹³⁾を参照いただきたい。AAV ベクターの品質評価の内、核酸の分析に関する項目は複数

3.5 がんせき 2025 11

存在する. 力価として qPCR, dPCR, UV/VIS でゲノムタイターを測定し目的治療遺伝子を定量する. NGS やdPCR により目的遺伝子配列の完全性を確認する. 純度については、qPCR、dPCR、NGS を用いて残存宿主由来 DNA と残存原料プラスミドの定量分析が行われる. 核酸以外には AGE、CGE によるカプシド純度分析が行われる. また、遺伝子が封入されていないウイルスベクター(空カプシド)の分析にイオン交換クロマトグラフィーや Mass Photometry、分析超遠心法(AUC)、電子顕微鏡が用いられる.

カプシドタンパク質の分析は抗体医薬品の分析手法が 応用されている。質量分析を例にすると、インタクト LC-MS、ペプチドマッピングなどが該当する¹⁴⁾.

5 おわりに

次世代シークエンサーの登場により、生命の設計図で ある遺伝子を読むスピードとコストは劇的に低下した. 一方、人工遺伝子合成技術はコスト面とスループットの 課題に加え、合成困難な遺伝子が数多く存在している. これを書物に例えると、分厚く難解な本 (ヒトゲノム) を読めるようになったが、文字、単語、簡単な文は記述 できるものの、難しい文章の記述や解説・本の執筆には 遠く及ばない状況である. 人工遺伝子合成の発展は、生 命科学やバイオエコノミーの革新的な発展の礎と言え, その実現には高い精度の新たな分析技術の存在が不可欠 である. 一方, 生命科学における AI の発展は著しく, ゲノムモデリングと設計を可能とする基盤モデル AI (Evo2) に関する論文がつい最近報告された¹⁵⁾. このよ うなゲノム配列を生成する AI の登場により、人間が意 図せずに人類や地球環境に危機を及ぼすリスクが現実味 を帯びてきた. これを未然に防ぐバイオセキュリティの 取組はバイオエコノミーの発展に不可欠であり、今後そ の重要性は益々高まるであろう.

謝辞 mRNAのオリゴマッピングの測定とデータ解析についてサーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社の肥後大輔氏、永島良樹氏と株式会社シンプロジェンの西上明則氏、細田直氏、齋藤俊介氏に、人工遺伝子・DNA合成技術に関してご助言いただいた柘植謙爾氏に感謝いたします。

文 献

1) 野地博行, 田端和仁, 影山茂樹, 奥野大地, 高久春雄: "ImPACT 野地プログラム調査報告書 長鎖 DNA 合成技

- 術の進展と課題", (2019).
- K. Tsuge, Y. Sato, Y. Kobayashi, M. Gondo, M. Hasebe, T. Togashi, M. Tomita, M. Itaya: Sci. Rep., 5, 10655 (2015).
- 3) M. Su'etsugu, H. Takada, T. Katayama, H. Tsujimoto: Nucleic Acids Research, 45, 11525 (2017).
- 4) 柳原格,名倉由起子,吉村芳修:生物工学会誌,95,391 (2017).
- 5) M. B. Hahn: Sci. Rep., 15, 1068 (2025).
- 6) 中村昇太:生物工学会誌, 99,242 (2021).
- 7) X. Piao, Y. Tang, X. Li, W. Zhang, W. Yang, X. Xu, W. Wang, J. Jiang, J. Xu, K. Hu, M. Xu, M. Liu, M. Sun, L. Jin: *Molecular Therapy Nucleic Acids*, **35**, 1 (2024).
- 8) USP: "Analytical Procedures for Quality of mRNA Vaccines and Therapeutics", (Draft Guidelines: 3rd Edition), (2024).
- 9) 山本武範,内田恵理子,井上貴雄:医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス,PMDRS, **54**, 300 (2023).
- C. J. Vanhinsbergh, A. Criscuolo, J. N. Sutton, K. Mourphy,
 A. J. K. Willamson, K. Cook, M. J. Dickman: *Anal. Chem.*, 94 (20), 7339 (2022).
- 11) 小澤敬也:ウイルス, 57,47 (2007).
- 12) M. Gelinske, D. Blake, H. Lesnik, A. Mack, G. Stromberg, L. Belcastro, A. Schaefer, B. Clements, S. Currie, H. Hay: "BIOPHORUM RAW MATERIALS: CELL AND GENE THERAPY CRITICAL STARTING MATERIAL, FURTHER DISCUSSION ON PLASMIDS TO ESTABLISH RELEASE SPECIFICATIONS USING A RISK-BASED APPROACH TO MANAGE SUPPLY", (2022), DOI:10.46220/2022CGT001.
- 13) 厚生労働省: 医薬機審発 1023 第2号, "遺伝子治療用製品 等の品質及び安全性の確保に関する指針", (2023).
- 14) M. A. C. Serrano, R. Furman, G. Chen, L. Tao: *Drug Discovery Today*, 28, 103442 (2023).
- G. Brixi, M. G. Durrant, J. Ku, M. Poli, G. Brockman, D. Chang, G. A. Gonzalez, S. H. King, D. B. Li, A. T. Merchant, M. Naghipourfar, E. Nguyen, C. Ricci-Tam, D. W. Romero, G. Sun, A. Taghibakshi, A. Vorontsov, B. Yang, My Deng, L. Gorton, N. Nguyen, N. K. Wang, E. Adams, S. A. Baccus, S. Dillmann, S. Ermon, D. Guol, R. Ilangol, K. Janik, A. X. Lu, R. Mehta, M. R.K. Mofrad, M. Y. Ng, J. Pannu, C. Ré, J. C. Schmokl, J. St. John, J. Sullivanl, K. Zhu, G. Zynda, D. Balsam, P. Collison, Anthony B. Costa, T. H. Boussard, E. Ho, M. Liu, T. McGrath, K. Powell, D. P. Burke, H. Goodarzi, P. D. Hsu, B. L. Hie: bioRxiv, (2025), DOI:10.1101/2025.02.18.638918.



山田 尚之 (YAMADA Naoyuki) 株式会社シンプロジェン (〒650-0047 兵 庫県神戸市中央区港島南町 6-3-7-409). 千葉大学大学院理学研究科修士課程修了. 博士 (農学). 《現在の研究テーマ》人工遺 伝子合成, 遺伝子治療, mRNA 医薬. 《趣味》 手味しい食事をおいしくいただくこと.

E-mail: n_yamada@synplogen.com

ぶんせき 2025 11 *433*