

癌の発症に関わる癌遺伝子ならびに癌抑制遺伝子の異常として、DNA 配列そのものに変異が生じるゲノム異常と、エピゲノム状態が変化することで遺伝子発現に異常をきたすエピゲノム異常が知られている。近年のゲノム編集技術の進展に伴い、ゲノム異常を修復することは可能になってきているものの、エピゲノム異常を正常化するための技術（エピゲノム編集）は未だ発展途上である。本研究では、癌の抑制を目指したエピゲノム編集技術のプラットフォームを整備するため、ゲノム編集システムの一つである CRISPR-Cas9 における Cas9 タンパク質のヌクレアーゼ活性を不活性化させた dCas9 に、転写活性化ドメインである VP64 または転写抑制ドメインである KRAB ドメインを融合させた dCas9-VP64/KRAB を効率的に作用させるためのベクターシステムを構築した。本システムでは、単一のプラスミドベクター上で多数のガイド RNA と dCas9-VP64/KRAB タンパク質を同時に発現させることができ、これにより単一遺伝子の発現を強力に制御できるだけでなく、複数遺伝子の発現を同時に制御することも可能となった。実際のところ、臨床癌の発症プロセスは段階的なゲノム異常やエピゲノム異常の蓄積に依存すると考えられており、その正常化のためには複数遺伝子の発現制御が必須である。本研究において確立した複数遺伝子の同時制御システムは、エピゲノム編集による癌抑制法の開発に大きく貢献することが期待される。

多重エピゲノム編集のための dCas9-VP64/KRAB ベクターシステム

