



学校法人 川崎学園



広島大学



国立研究開発法人

国立がん研究センター
National Cancer Center Japan



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

ニュースリリース

報道解禁日時： 6月27日（水） 01:00
新聞 6月27日（水） 朝刊から

【研究発表】 ゲノム編集を応用した転写調節技術により、 がんの増殖を阻害 世界初の取り組み

俊和

成功しました。一度に複数のゲノム領域を標的にできる

この は、標的のがん遺伝子の情報を読みとれなくすることにより、がんが増殖できないようにするもので、新しいがん治療法開発の基盤となりうる新技術として期待できます。本研究成果は、日本時間の6月27日（水）01:00（ニューヨーク現地時間 EDT の6月26日（火）12:00）に、がん治療分野の総合科学雑誌「*Oncotarget*」のオンライン版に公開予定です。なお本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業「癌関連遺伝子の発現を多重制御するエピゲノム編集ベクターの開発と応用」（研究代表者：佐久間哲史）等による支援を受けて行われました。

本研究では、 を用いて、肺がん及び食道がんで高発現しがん化を促進する「*ΔNp63* 遺伝子」の発現を効果的に抑制することで、腫瘍の増殖を止められることを動物実験にて確認しました。このシステムは、他のがん関連遺伝子にも適応可能であり、複数の標的遺伝子を同時に読めなくすることもできます。またこのシステムは、がん以外の疾患関連遺伝子にも応用できる革新的技術として期待されます。

次世代シーケンス法の普及により、多くのヒトゲノム情報が短時間で解読されるなか、遺伝子を正確に改変できるゲノム編集技術が急速に進歩し、多分野の先端研究で用いられています。古細菌などがもつ免疫機構を応用したCRISPR/Cas9の開発により、ゲノム上の任意の位置での塩基配列の欠失や挿入が容易にできるようになりました(図1)。我々はこの技術を応用し、今回肺がんおよび食道がんへの新しい治療法の開発を行いました(特願2018-081795、発明名称:「増殖性疾患を処置するための医薬組成物」出願日:平成30年4月20日、出願人:広島大学)。

ヒトの体中では生命維持に必要な多くの遺伝子が発現し、読みとられています。その発現調節は通常プロモーターと呼ばれるDNA領域へ複数の転写因子が結合することで行われます。

Cas9 (dCas9) を、標的配列を含むガイドRNA (gRNA) と同時にがん細胞内で発現させることで、目的とするドライバー遺伝子のプロモーター上の狙った場所へ結合させることができます。その結果、遺伝子の情報を読みとることができなくなり、遺伝子が働かなくなります(図2A)。

gRNA を複数種同時に発現できることを意味します。一つの遺伝子に対して複数のgRNAを使うことでより強い発現抑制が実現し、またいくつかの標的遺伝子を同時に働かなくすることもできます(図2B)。

がん細胞や食道がん細胞の増殖が効果的に抑制できることを確認しました。さらに動物個体での効果を検証するため、ヒトのがん細胞を移植したヌードマウスを用いて実験を行いました。その結果、導入した肺がん細胞を移植すると、ヌードマウス体内での腫瘍形成が抑えられるという結果が得られました。

このマルチガイド CRISPRi は、gRNA の配列を変えることで、 $\Delta Np63$ 遺伝子だけでなく、他の遺伝子の発現を抑制することもできるため、多種のがんに対して応用が期待されます。また現在、CRISPRi とは逆に、目的遺伝子の発現量を上昇させる新規

図1 CRISPR/Cas9 の働き

