

【目的】ゲノム編集治療はオフターゲット効果による予期せぬ遺伝子変異が大きな問題であり実用化の大きな壁となっている。それに対しエピゲノム編集は遺伝情報を操作せずにそのスイッチを操作するため安全である。本研究ではエピゲノム編集システムを mRNA ワクチンで使用され安全な mRNA 封入脂質ナノ粒子によりデリバリーする家族性高コレステロール血症の新たな治療法を開発する。

【方法】dCas9-SunTag システムを用いて標的遺伝子の発現抑制を検討した。すなわち細胞に (a) KRAB 単独 : dCas9-SunTag、ガイド RNA、scFv-KRAB、(b) Dnmt 単独 : dCas9-SunTag、ガイド RNA、scFv-Dnmt、(c) KRAB + Dnmt : dCas9-SunTag、ガイド RNA、scFv-KRAB、scFv-Dnmt を導入して遺伝子発現の抑制を検討した。また脂質ナノ粒子による mRNA の肝臓へのデリバリーについても検討した。

【結果】(a) KRAB 単独、(b) Dnmt 単独と比較して (c) KRAB+Dnmt の両方を標的にリクルートすると相乗的に発現を抑制することができた。その抑制効果の強さは (c) KRAB+Dnmt、(a) KRAB 単独、(b) Dnmt 単独の順であった。またマイクロ流体装置を使用すると脂質と mRNA を最適な条件で混合することにより再現よく均一な直径 80 nm の脂質ナノ粒子を作製することができ、肝臓へのデリバリーは効率がよいことが分かった。

エピゲノム編集システムと脂質ナノ粒子による肝臓へのデリバリー

