

# CRISPR/Cas9技術の“リパーパシニング”応用の展開

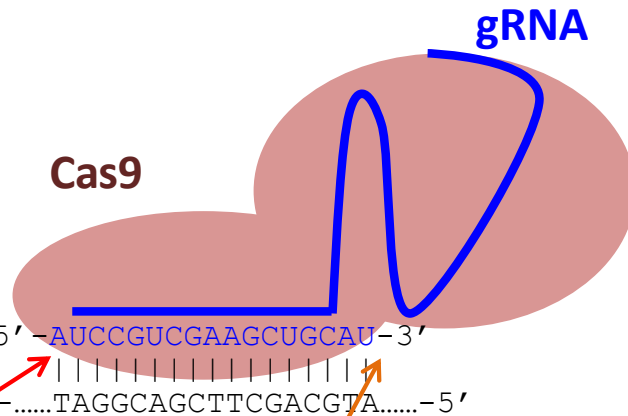
阿久津 英憲



2017年10月11日

# ゲノムかきかえを伴わない「ゲノム編集技術」応用

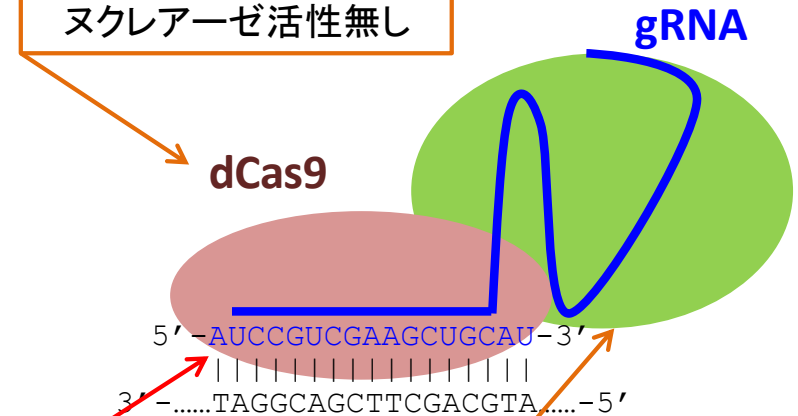
ゲノムかきかえ無し



DNAとRNAの相補性による  
標的認識

ヌクレアーゼ活性による  
二重鎖切断

ヌクレアーゼ活性無し



DNAとRNAの相補性による  
標的認識

様々な機能ドメインを融合  
(融合タンパク質)



標的配列：  
→切断



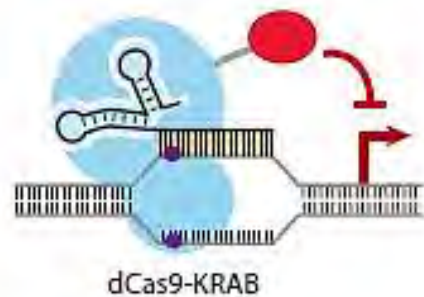
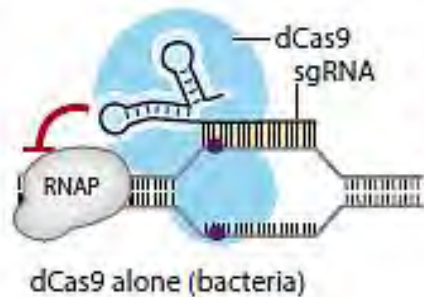
標的配列：  
→転写、抑制、可視化、  
DNAメチル化

# ゲノムかきかえを伴わない「ゲノム編集技術」応用

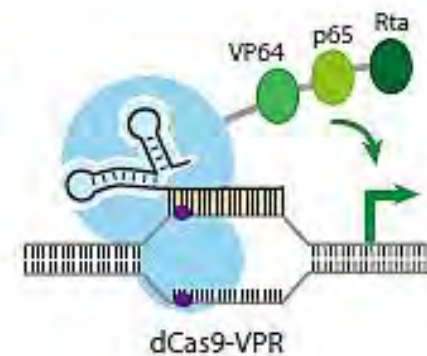
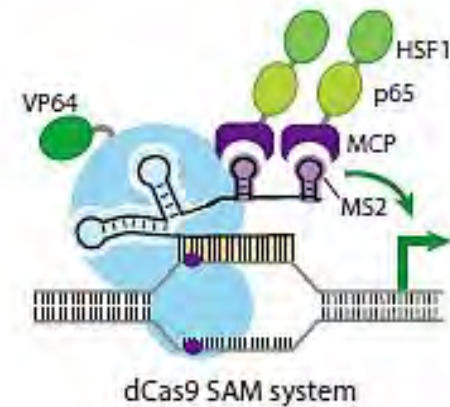
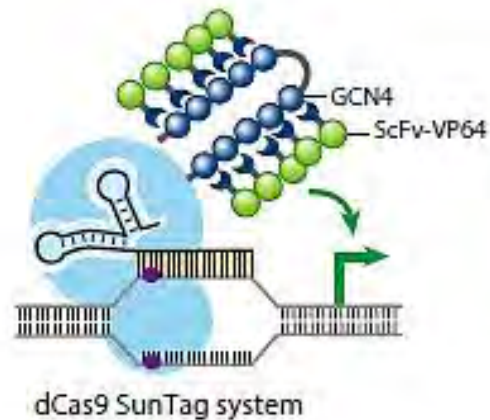
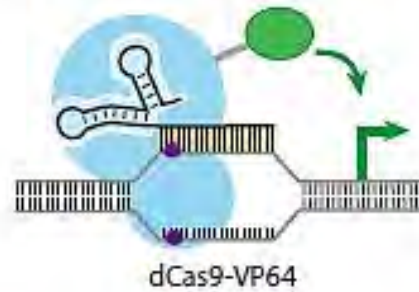
## ◆ 一過性遺伝子発現制御

ゲノムかきかえ無し

### A 遺伝子発現抑制



### B 遺伝子発現促進

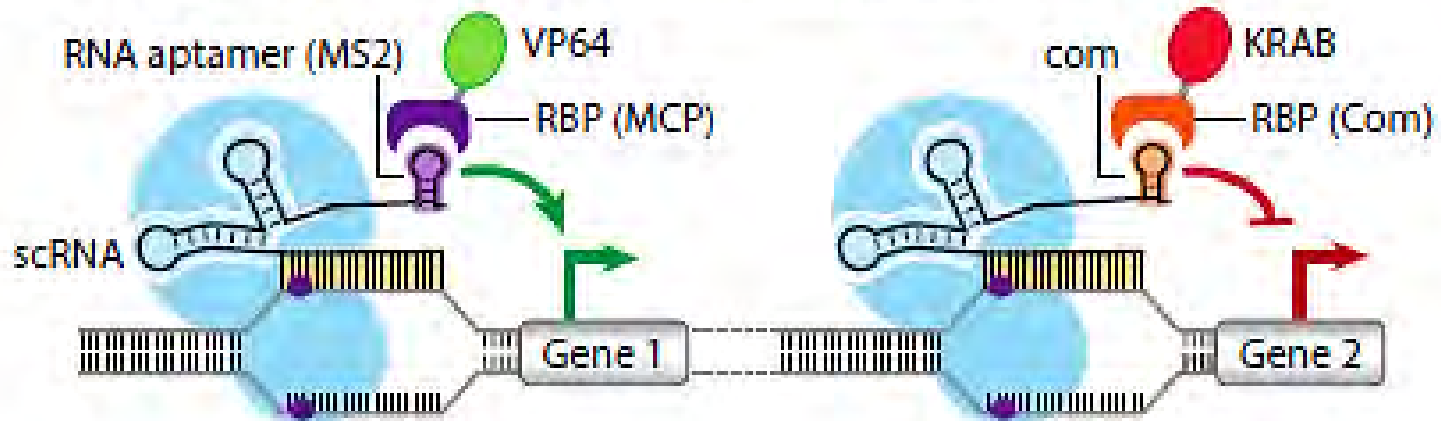


# ゲノムかきかえを伴わない「ゲノム編集技術」応用

## ◆ 一過性遺伝子発現制御

ゲノムかきかえ無し

### c 遺伝子発現促進と抑制

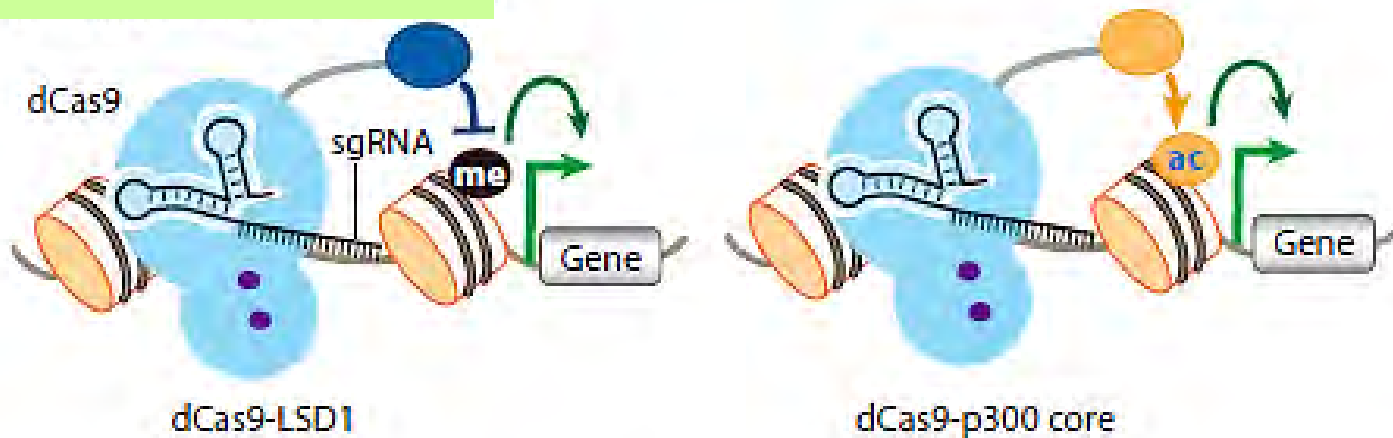


# ゲノムかきかえを伴わない「ゲノム編集技術」応用

## ◆ 一過性エピゲノム修飾

ゲノムかきかえ無し

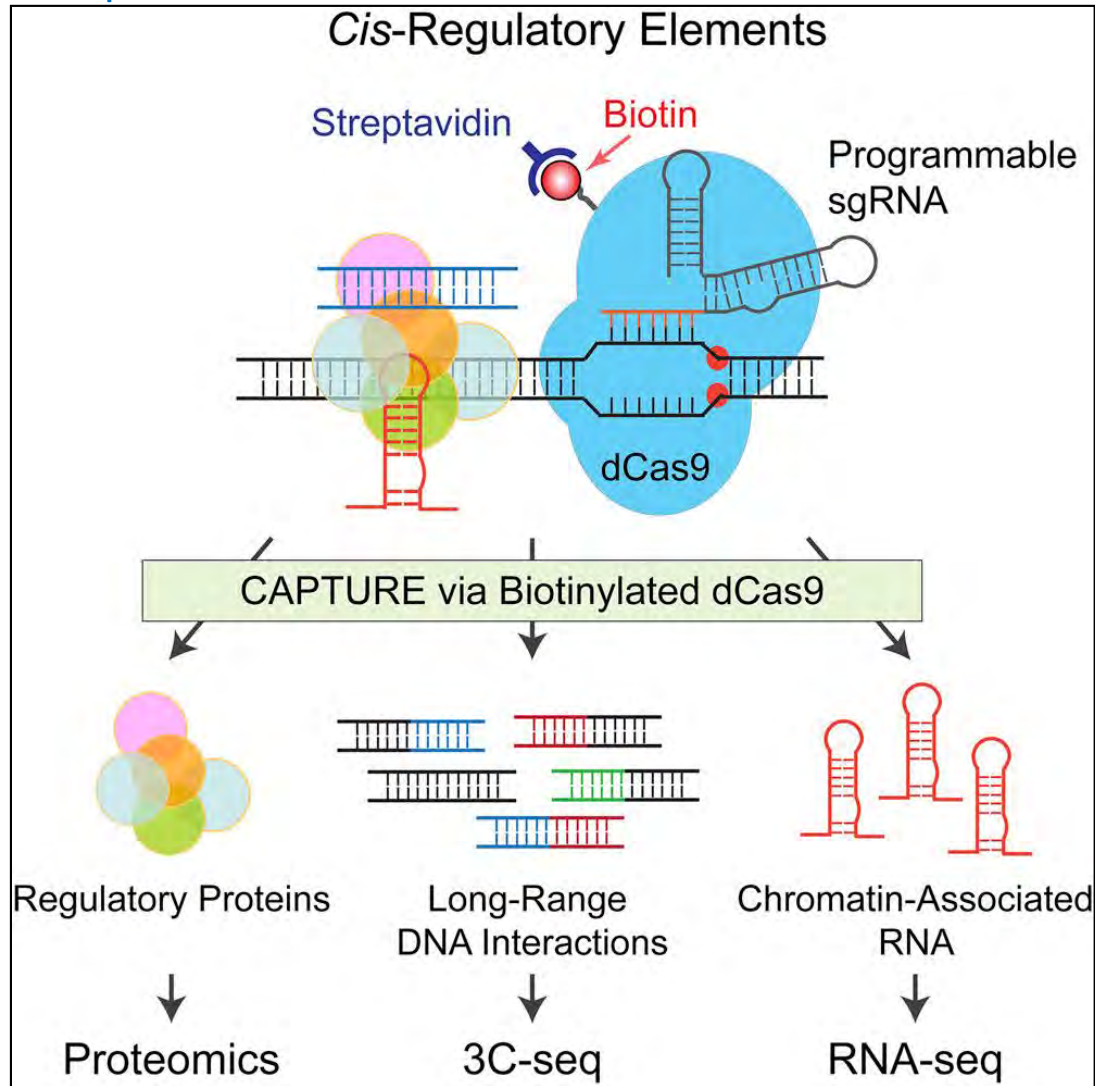
### D エピゲノム修飾



# dCas9の新たな応用例: クロマチン研究への展開

ゲノムかきかえ無し

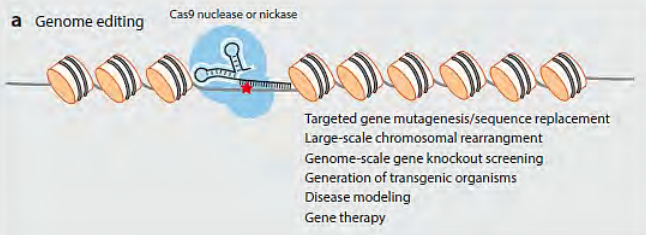
Graphical Abstract





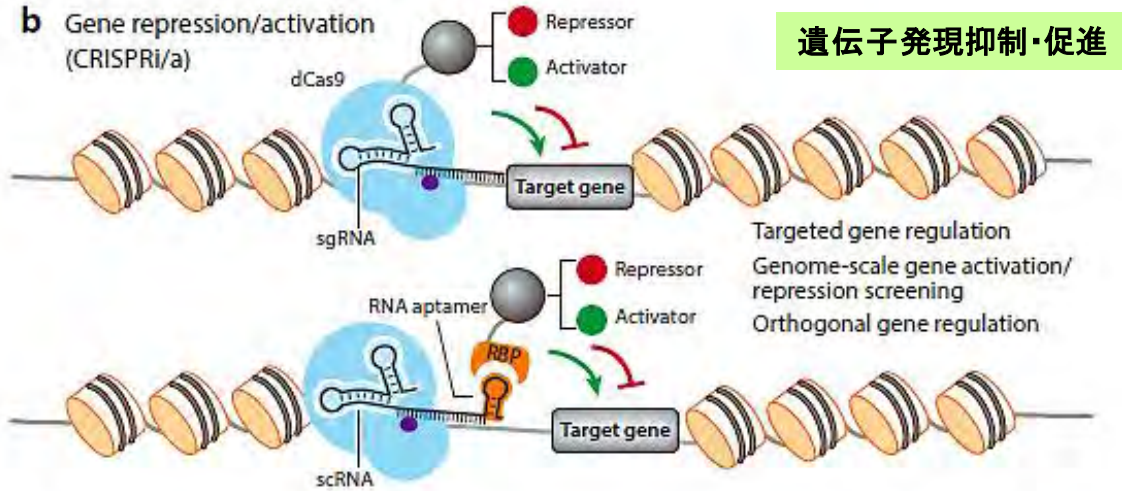
# ゲノムかきかえを伴わない「ゲノム編集技術」まとめ

## ゲノム編集 CRISPR/Cas9



## TOOLS AND APPLICATIONS BASED ON dCas9

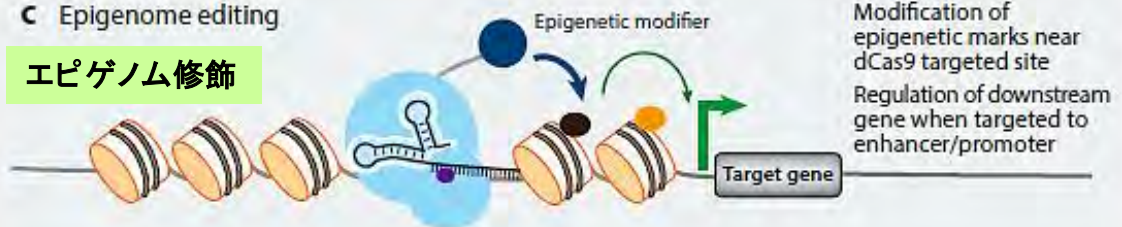
### **b** Gene repression/activation (CRISPRi/a)



遺伝子発現抑制・促進

### **c** Epigenome editing

#### エピゲノム修飾



### **d** Genomic imaging

#### ゲノム可視化



# ヒト初期胚発生に関する知見

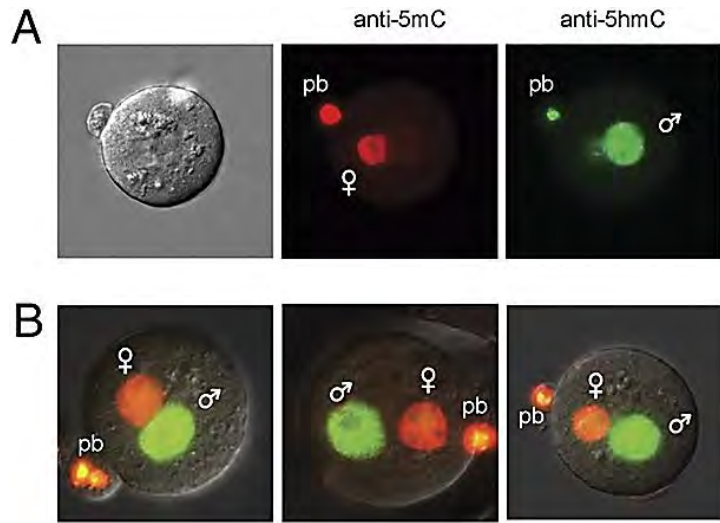
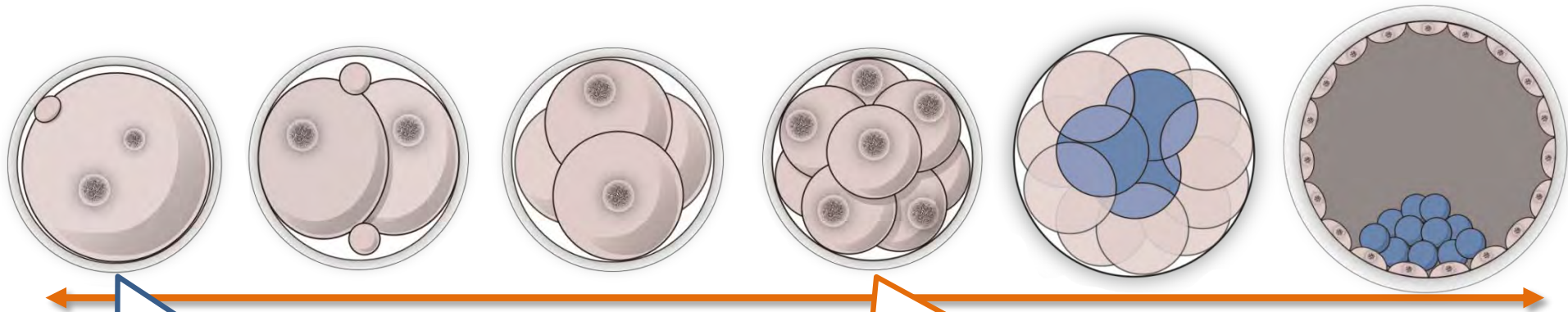
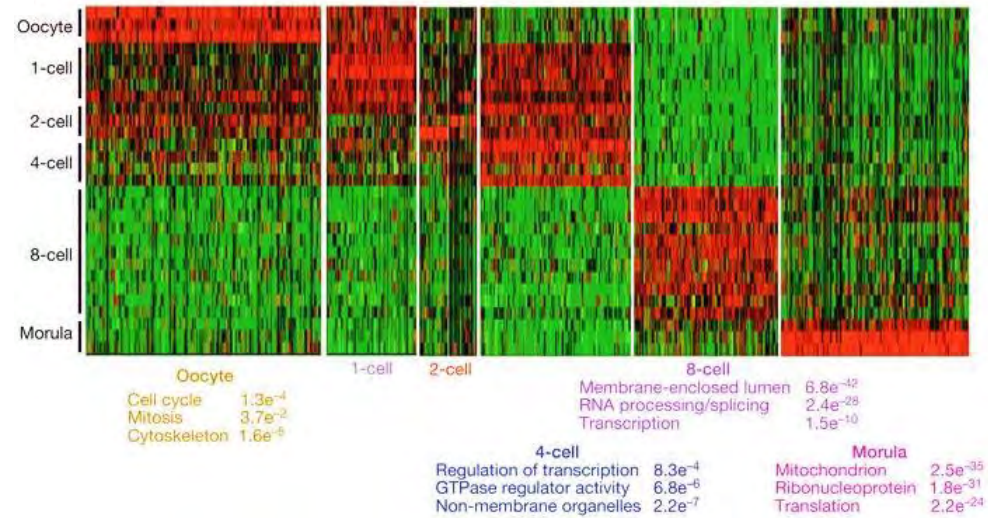


Figure 1 ; Iqbal K, et al. PNAS 2011



“Genetic programs in human and mouse early embryos revealed by single-cell RNA sequencing.”

Figure 3 ; Xue Z, et al. Nature 2013



# ヒト初期胚発生に関する知見

## Cell

### Single-Cell RNA-Seq Reveals Lineage and X Chromosome Dynamics in Human Preimplantation Embryos

Sophie Petropoulos,<sup>1,2,\*</sup> Daniel Edsgård,<sup>2,3,6</sup> Björn Reinius,<sup>2,3,6</sup> Qiaolin Deng,<sup>2,3</sup> Sarita Paulina Panula,<sup>1</sup> Simone Codoluppi,<sup>4,5</sup> Alvaro Plaza Reyes,<sup>1</sup> Sten Linnarsson,<sup>7</sup> Rickard Sandberg,<sup>2,3,7,\*</sup> and Fredrik Lanner<sup>1,2,\*</sup>

着床直前の胚までの極めて重厚な  
遺伝子発現データ

マウスとは異なるゲノムの制御  
-X染色体不活化-

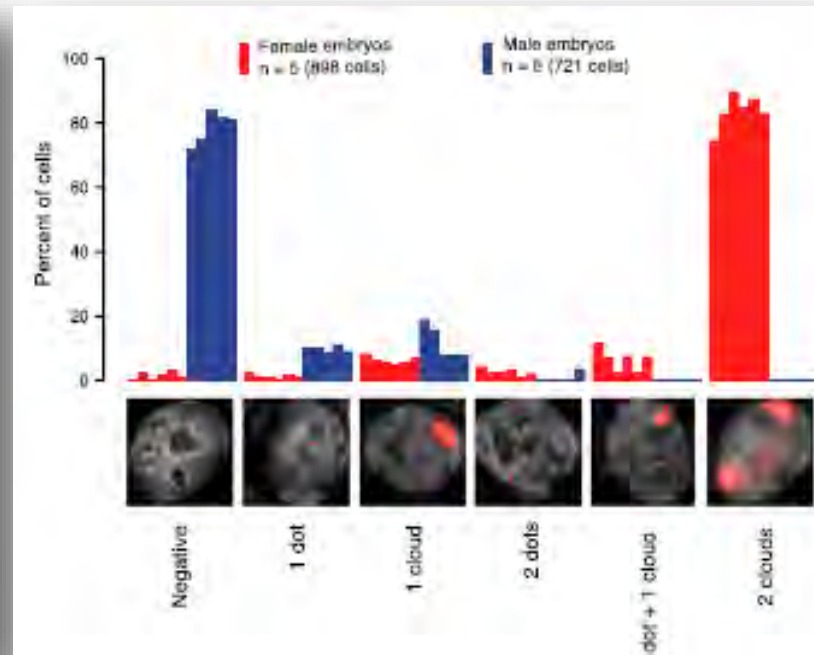
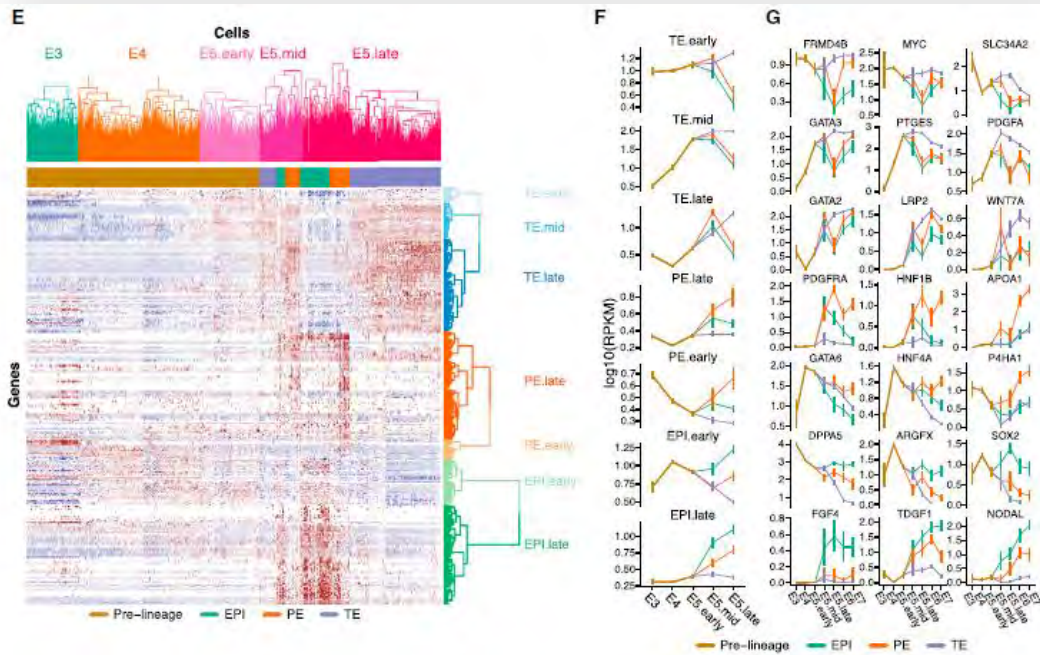
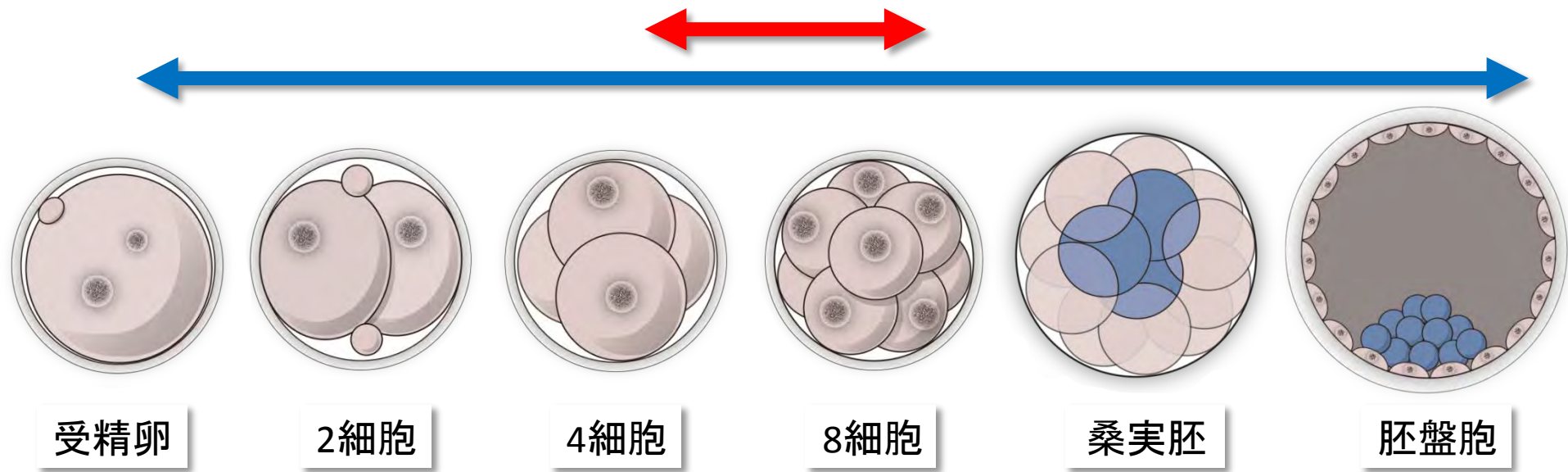


Figure 4 ; Petropoulos S, et al. Cell 2016

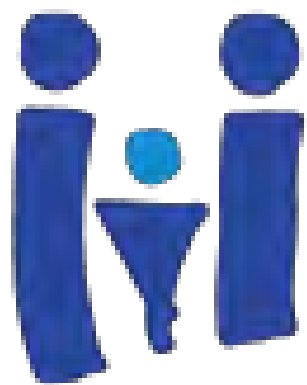
Figure 7 ; Petropoulos S, et al. Cell 2016

# ヒト初期胚発生に関する知見



## ◆ヒトの初期発生でわからないことは多い

- **個体が育つための重要な遺伝子の発現が開始**
- **この時期特異的に起こるゲノム、エピゲノム現象があり、その後の発育に影響が大きく重要**
- ヒトと実験動物の相違（外挿性）の把握も重要
- ヒト初期胚も含む、胚のゲノム情報知見の蓄積が必要



国立研究開発法人

国立成育医療研究センター

National Center for Child Health and Development

研究所 生殖医療研究部