

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	佐々木 真理子
研究機関名	国立遺伝学研究所
所属部署名	新分野創造センター
役職名	准教授
研究課題名	染色体外環状 DNA の包括的理解とその応用
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

真核細胞は通常、直鎖状の染色体に遺伝情報をコードしているが、がん細胞の多くは染色体の一部が環状化した、数百キロから数メガ塩基対もの大きさの染色体外環状 DNA (ecDNA) を蓄積している。ecDNA 上には癌原遺伝子が含まれていることから、ecDNA が細胞に蓄積することによって癌原遺伝子産物が過剰に産生され、細胞のがん化が加速すると考えられている。また、ecDNA は、がんの悪性化や予後にも影響を及ぼすことも示唆されている。さらに、抗がん剤治療に耐性を示した細胞は、薬剤耐性遺伝子を含んだ ecDNA を蓄積していることが多いことも知られている。このように ecDNA はがんについて語る上で切っても切れない核内因子と言えるが、その生成機構は不明な点が多い。

ecDNA の生成過程を分子レベルで明らかにするため、環状 DNA を分子生物学的手法で特異的、高感度、定量的、かつ簡便に解析する手法を開発することが重要である。出芽酵母はヒトと同じ真核生物であるが、出芽酵母もリボソーム RNA 遺伝子領域から環状 DNA を産生することが知られている。そこでまず、出芽酵母から染色体をできるだけインタクトな状態で抽出し、この染色体を分解し、環状 rDNA を抽出する実験系を確立した。現在、この手法を応用して、ヒトの ecDNA を抽出する手法の確立を試みている。また、ecDNA の生成に影響を及ぼす因子を同定するため、ecDNA-like な環状 DNA の生成を誘導する実験系の開発にも着手している。この実験系が確立され次第、ecDNA の生成に関与する因子を網羅的に探索するためのスクリーニングを行っていきたい。