

2022 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	東京大学
所属部署名	定量生命科学研究所
役職名	講師
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	2022 年 4 月 1 日～2023 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（環状 DNA）を蓄積している。この環状 DNA 上にはがんを引き起こす原因遺伝子が含まれていることから、環状 DNA が細胞に蓄積することによってがん遺伝子産物が過剰に産生され、細胞の恒常性を破綻させると考えられている。また、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環状 DNA を蓄積していることが多いことも知られている。このように環状 DNA は細胞のがん化や抗がん剤耐性獲得に寄与すると考えられるが、その生成機構は不明な点が多い。

環状 DNA 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、出芽酵母も環状 DNA を産生することが知られていることから、この環状 DNA を特異的に抽出する手法を開発することによってヒト細胞の巨大な環状 DNA 解析法に応用できるのではないかと考えている。出芽酵母のゲノム上にはリボソーム RNA 遺伝子（rDNA）が約 150 個並んだ反復領域が存在し、この領域から rDNA 配列を含んだ環状 DNA が産生される。研究代表者は、先行研究で直鎖状の染色体をできるだけインタクトな状態で抽出し、この染色体のみを分解し、環状 rDNA を抽出する実験系を確立することに成功した。今後、この手法をヒトの環状 DNA の検出に応用させていきたい。

また、環状 DNA をもたないヒト細胞において環状 DNA の生成を誘導する実験系を確立するための条件検討も行っている。この実験系を確立し、環状 DNA 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。