

遺伝子量生物學研究室・佐々木研

DNA 量変化を伴うゲノム変化の分子機構とインパクトの解明

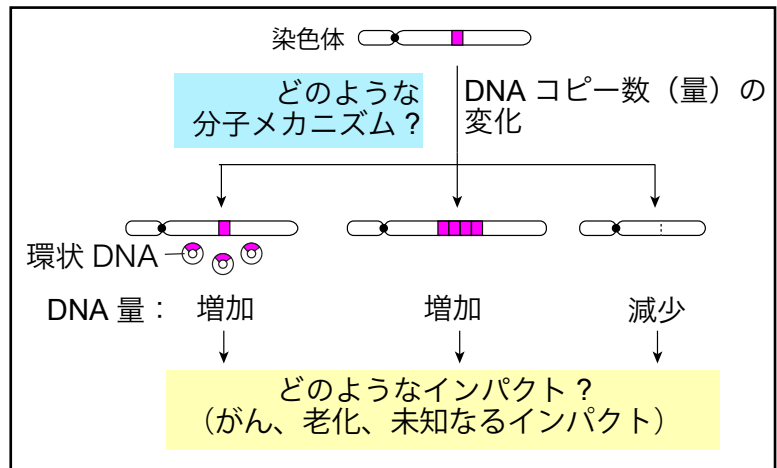
准教授：佐々木真理子、技術補助員：2名、秘書：1名

学生のみなさんへのメッセージ

2023年4月に発足した新しい研究室です。初代メンバーと一緒に研究室を立ち上げてくれるメンバーを募集しています！

研究内容について

真核細胞は線状の染色体に遺伝情報をコードしていますが、老化した細胞やがん細胞は染色体の一部が環状化した環状 DNA を蓄積していることをご存知ですか？環状 DNA が蓄積すると DNA のコピー数（量）が増加します。この環状 DNA は細胞のがん化や老化を引き起こす鍵を握っているだけでなく、未知なるポテンシャルをもっている



と期待しています。さらに、染色体上で一部の領域が重複や欠失を起こしても DNA 量が変化し、がんや様々な疾患の原因となります。私達の研究室では、

このような DNA 量変化はどのようにして引き起こされるのか？

引き起こされた際、どのような分子メカニズムで起こるのか？

その結果、生命機能にどのようなインパクトを与えるのか？

について理解したいと考えています。

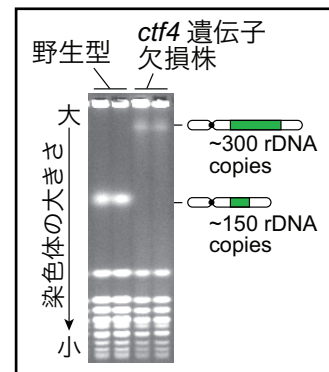
研究テーマについて

1. 環状 DNA が生成される分子メカニズムの解明

老化した細胞やがん細胞で蓄積している環状 DNA がどのような分子メカニズムで生成されるのかを明らかにします。

2. 反復配列のコピー数が染色体上で変化する分子メカニズムの解明

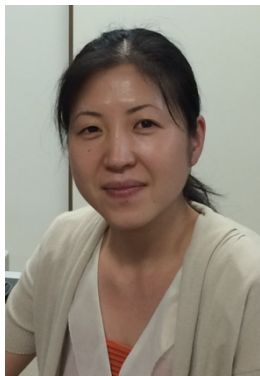
リボソーム RNA をコードする遺伝子 (rDNA) は真核細胞の染色体上に縦列に並んだクラスターを形成しています。rDNA のコピー数は通常、安定に維持されていますが、この安定化機構が破綻した際にどのような分子メカニズムで rDNA コピー数変化が起こるのかを明らかにします (右図、アガロース電気泳動によって染色体を分離した結果)。



3. DNA 量変化が細胞機能に与えるインパクトの解析

1や2のような DNA 量変化が細胞機能にどのような影響を及ぼすのか、その病理的および生理的機能を包括的に理解します。

PI について



佐々木 真理子

大阪大学工学研究科応用生物工学専攻における修士課程の途中に、交換留学制度を利用して米国シアトルにあるワシントン大学に留学しました。留学中に基礎研究の面白さに魅了され、米国ニューヨークにあるコーネル大学の Weill Cornell Graduate School of Medical Sciences/Memorial Sloan Kettering Cancer Center の博士課程に進み Ph.D.を取得。米国での約 10 年間の生活を終え日本への帰国を決断し、2012 年より日本学術振興会特別研究員(PD)として国立遺伝学研究所、2015 年より東京大学定量生命科学研究所（元：分子細胞生物学研究所）にて教員を務め、2023 年 4 月より国立遺伝学研究所新分野創造センターにおいて新しく研究室を立ち上げました。

主要論文

Yokoyama M., ***Sasaki M.**, *Kobayashi T. (2023) Spt4 promotes cellular senescence by activating non-coding RNA transcription in ribosomal RNA gene clusters. **Cell Reports** 42(1) 111944. (*：責任著者) 博士課程の学生と一緒にに行った研究成果です。

***Sasaki M.** and Kobayashi, T. (2022) Regulatory processes that maintain or alter ribosomal DNA stability during the repair of programmed DNA double-strand breaks. **Genes & Genetic Systems**. リボソーム RNA 遺伝子のコピー数変化機構についての総説です。

Goto, M., ***Sasaki M.** and *Kobayashi, T. (2021) The S-phase Cyclin Clb5 Promotes rRNA gene (rDNA) Stability by maintaining replication initiation efficiency in rDNA. **Molecular and Cellular Biology** 41(5) e00324-20. 修士課程の学生と一緒にに行った研究成果です。

Sasaki M., and Kobayashi T. (2017) Ctf4 prevents genome rearrangements by suppressing DNA double-strand break formation and its end resection at arrested replication forks. **Molecular Cell** 66(4) 533-545. リボソーム RNA 遺伝子のコピー数の増加を防ぐメカニズムを明らかにしました。

Saka K., Takahashi, A., **Sasaki M.** and Kobayashi T. (2016) More than 10% of yeast genes are related to genome stability and influence cellular senescence via rDNA maintenance. **Nucleic Acids Research** 44(9) 4211-4221. リボソーム RNA 遺伝子のコピー数を制御する因子を同定した研究成果です。

Pan J.; **Sasaki M.**, et al. (2011) A hierarchical combination of factors shapes the genome-wide topography of yeast meiotic recombination initiation. **Cell** 144(5) 719-731. 減数分裂期に DNA コピー数変化を起こす DNA 二本鎖切断の形成制御を明らかにしました。

Sasaki M., Lange J., Keeney S. (2010) Genome destabilization by homologous recombination in the germ line. **Nature Reviews Molecular Cell Biology** 11(3) 182-195. 減数分裂期におこる DNA コピー数変化についてまとめた総説です。