

## 遺伝子量生物学研究室・佐々木研

真核細胞の新しい DNA の形、環状 DNA について研究しています！

准教授：佐々木真理子  
ポスドク：1 名（来年度から）  
技術補助員：3 名  
秘書：1 名

### メッセージ

2023年4月に発足した新しい研究室です。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

ゲノムには生命の設計図である遺伝情報がコードされています。ゲノム情報は通常、厳密に維持されています。しかし癌細胞ではゲノム安定性維持機構が破綻し、頻繁に遺伝子のコピー数が増加しています。遺伝子のコピー数増加というと多くの方は染色体上で起こる現象を想像すると思いますが、遺伝子のコピー数増加は遺伝子領域が染色体外で環状化し、この環状 DNA が蓄積することによっても起こります (図)。実際、約 4 割ものがん細胞が、がん遺伝子を含んだ、ecDNA と呼ばれる環状 DNA をもっており、

ecDNA はがんの発症や進行だけでなく、抗がん剤への耐性獲得にも寄与と考えられています。私たちの研究室では、

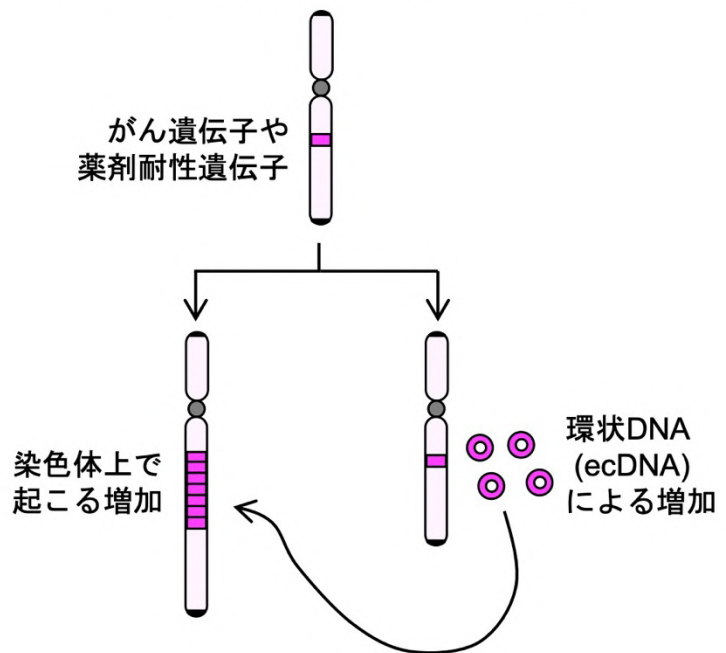
「ecDNA はどのような分子メカニズムで生成・維持されるのか？」

「ecDNA がどのようにして癌化を誘発するのか？」

について解明したいと考えています。

また、ヒトの正常な細胞や他の生物において、ecDNA 以外の環状 DNA が観察されていることから、環状 DNA は生命活動に必須なシステムを担っているのではないかと考えています。そこで、ecDNA 以外の環状 DNA についても研究を行い、「環状 DNA 生物学」を創成したいと考えています。

### 癌細胞で起こる遺伝子のコピー数増加



## 研究テーマについて

### 1. ecDNA の生成・維持機構とインパクトを理解する

細胞の癌化に寄与する ecDNA がどのような分子メカニズムで生成され、どのように細胞内に維持されるのかを明らかにします。

### 2. ecDNA 以外の環状 DNA の生成・維持機構とインパクトを理解する

真核生物では、ecDNA 以外の環状 DNA も観察されています。例えば、出芽酵母は、リボソーム RNA をコードする遺伝子を含んだ環状 DNA を産生し、細胞老化を加速させます。このような環状 DNA がどのようなメカニズムで生成・維持されるのかを明らかにし、異なる環状 DNA に作用するメカニズムの普遍性と特異性を理解します。

### 3. 染色体上で起こる遺伝子のコピー数増加の分子メカニズムを理解する

がん細胞では、染色体上でも遺伝子のコピー数増加が起きますが、これは染色体外に飛び出した ecDNA が再び染色体上に組み込まれることによって起こると考えられています。このような染色体上で起こる遺伝子コピー数増加のメカニズムを明らかにします。

## 主要論文

\***Sasaki M.** and Kobayashi, T. (2023) Regulatory processes that maintain or alter ribosomal DNA stability during the repair of programmed DNA double-strand breaks. **Genes & Genetic Systems** 98(3) 103-119

**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.

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.

**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.

## PI について



大阪大学工学研究科応用生物工学専攻修士課程の途中に、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 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 年間の生活を終え帰国し、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において新しく研究室を立ち上げました。

PI のこれまでにについては教員インタビューを御覧ください。

ラボのホームページも御覧ください。

