

研究報告書
令和5年度：A課題

2026年 4月 20日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 国立遺伝学研究所

住所 静岡県三島市谷田1111

研究者氏名 佐々木 真理子

(研究課題)

がん化促進因子 ecDNA が複製される分子メカニズムの解明

令和6年 3月 18日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しました
のでご報告いたします。

【研究背景と目的】

がん細胞における遺伝子増幅は、がん遺伝子の過剰発現を引き起こすゲノム異常であり、その分子機構の解明はがん治療戦略の開発において不可欠である。Extrachromosomal DNA (ecDNA) は、がん細胞内で蓄積する巨大な環状 DNA であり、*c-MYC* や *EGFR* などのがん遺伝子を含んでいる。ecDNA は 1 細胞あたり数個から数百個存在し、ecDNA 上の遺伝子は非常に高い転写活性を示すことから、がん遺伝子増幅およびそれに伴う遺伝子過剰発現を引き起こす腫瘍な要因の一つと考えられている。また、ecDNA にはセントロメア配列が含まれないため、ecDNA は細胞分裂の際に娘細胞に不均一に分配され、腫瘍内不均一性を生み出す重要な要因となる。このような性質から、ecDNA は細胞のがん化、がんの悪性化、さらには治療抵抗性に寄与すると考えられている。

ecDNA は染色体とは独立して複製・分配されることから、その複製動態は染色体 DNA とは異なる側面を有する可能性が高い。しかし、ecDNA の複製様式やその制御に関わる分子メカニズムについては、依然として不明な点が多く残されている。これまでに、ecDNA は細胞周期の S 期に複製されることは示されているが、その詳細なタイミングや染色体 DNA 複製との相違点などについては十分に理解されていない。

本研究では、ecDNA の複製様式を明らかにすることを目的とし、ecDNA 上での DNA 複製活性を可視化・定量化することで、複製タイミングや複製効率およびその制御機構を明らかにすることを目指した。本研究により得られる知見は、ecDNA を介したがん遺伝子増幅機構の理解に資するのみならず、ecDNA を標的とした新規治療戦略の可能性を検討するうえでも重要な基盤情報となることが期待される。

【方法と結果】

ecDNA 動態を解析するうえで、免疫染色などの細胞生物学的手法は非常に強力なアプローチとして広く用いられている。一方、ecDNA 動態を分子レベルで詳細に解析するためには、ecDNA を特異的に検出・定量できる分子生物学的手法の確立が不可欠である。そこで助成期間中にはまず、ecDNA を高コピーで蓄積しているがん細胞株を用い、ecDNA の DNA 複製活性を定量的に評価できる解析法を確立した（未発表データ）。さらにこの実験系を用いて、ecDNA の複製効率に影響を与える因子の探索も行っているだけでなく、ecDNA 複製様式の解析にも着手しており、ecDNA 複製の特徴を明らかにすることを目指して統合的な解析を進めている。

【今後の展望と考察】

今後は、助成期間中に構築した実験系をさらに発展させ、複数のがん細胞株や異なる ecDNA を有する細胞株などに対象を拡大させ、ecDNA の複製動態をより体系的かつ網羅的に解析することを計画している。また、他の解析手法と組み合わせることで、ecDNA の複製機構を詳細に明らかにしていきたい。さらに、本研究課題で確立した ecDNA 解析系は、ecDNA の複製にとどまらず、形成・維持といった他の動態の解析にも応用可能であることから、ecDNA ライフサイクルを包括的に明らかにする研究へと発展させていきたいと考えている。