



正井久雄 (ゲノム動態プロジェクト)

masai-hs@igakuken.or.jp, 03-5316-3231

見学可：N棟1階105室;4階所長室へ

# ゲノムの継承・維持・機能発現の新原理の解明を目指して

東京大学 大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 臨床医科学分野

東京理科大学 大学院理工学研究科 応用生物科学専攻

お茶の水女子大学理学部生物学科・日本大学文理学部 生命科学科

北里大学理学部など

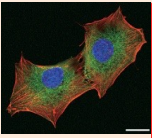
大学院連携先

キーワード: DNA複製・ゲノム・染色体・細胞周期・がん

## 課題1



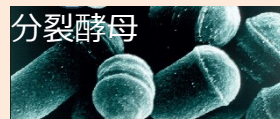
複製メカニズム



ゲノム安定性維持・新規制癌戦略

動物細胞 (正常細胞、がん細胞、ES細胞)

## 課題2



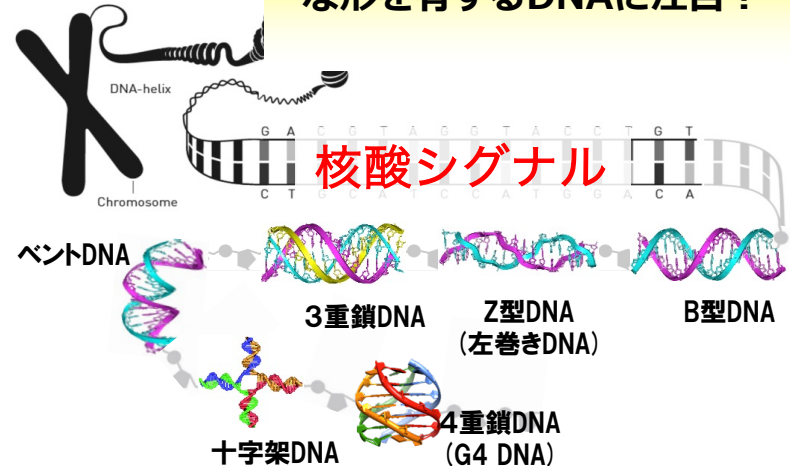
グアニン4重鎖(G4)機能



複製因子の個体・発生レベル機能

マウス個体

ゲノム上に存在するユニークな形を有するDNAに注目!



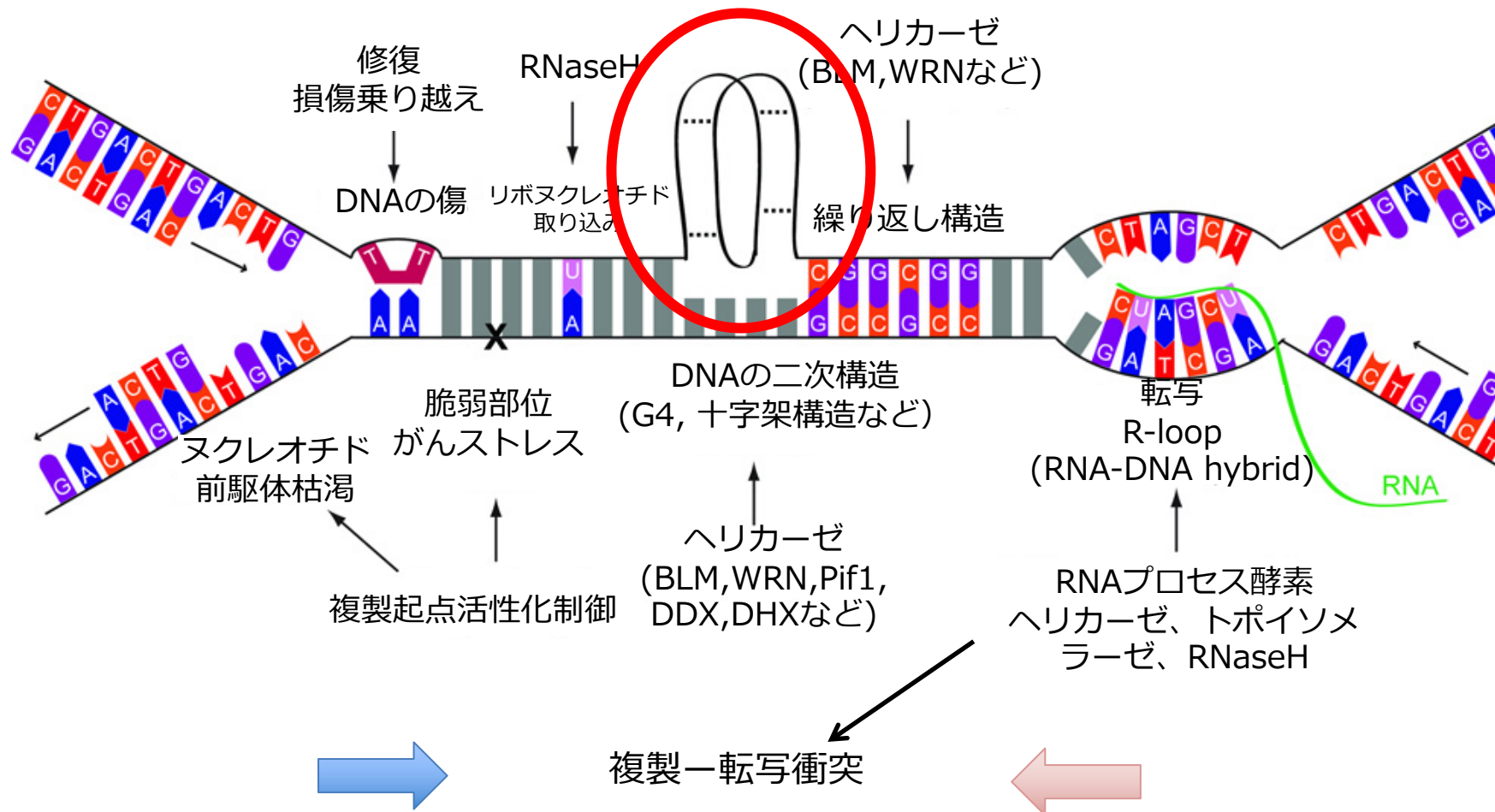
こんな学生さんはどうぞ

ゲノムの新しい機能について基礎研究を行いたい  
正常細胞がどのようにしてがん細胞になるかを知りたい

大腸菌・酵母・動物細胞・マウスなど、多様な生物を用いて、詳細な分子メカニズムの研究を行いたい

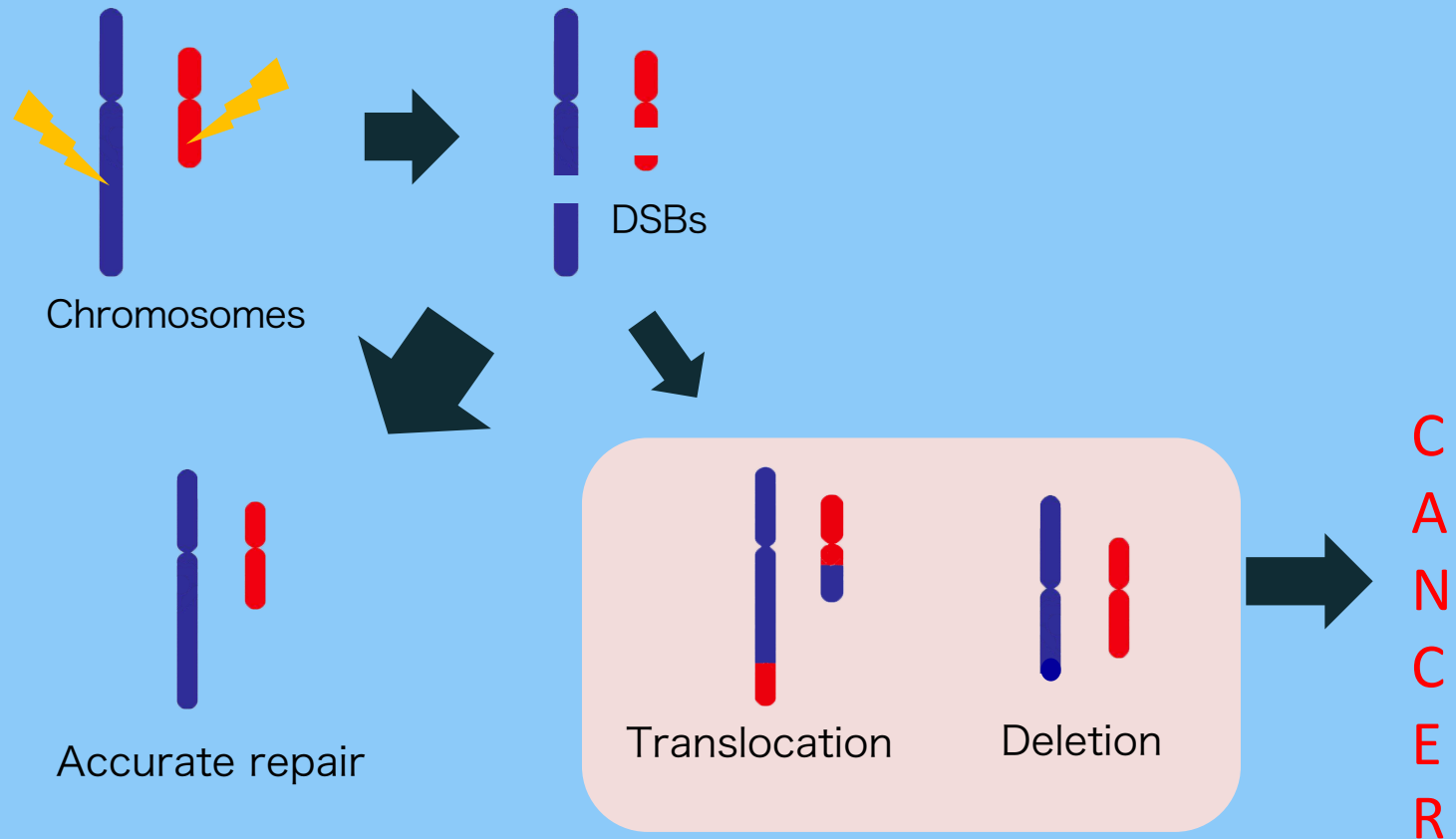
**発表論文** Yoshizawa et al. *J. Biol. Chem.* (2021); Yang et al. *E-life* 11(1):408. (2019); Ito et al. *Sci Rep.* (2019) 9(1):18622; Kobayashi et al. *Mol. Cell. Biol.* 39 pii: e00364-18 (2019); Masai et al. *Sci. Rep.* 9(1):8618 (2019); Masai et al. *J. Biol. Chem.* 293, 17033-17049 (2018); Moriyama et al. *J. Biol. Chem.* 293, 3607-3624 (2018); You et al. *Nucleic Acids Res.* 45, 6494-6506 (2017); Matsumoto et al. *Mol. Cell. Biol.* 37, e00355-16 (2017); Toteva et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114, 1093-1098 (2017); Yang et al. *Nature Commun* 7, 12135 (2016); Kanoh et al. *Nature Struct. Mol. Biol.* 22, 889-897 (2015); Yamada et al. *Genes and Dev* 27:2459-2472 (2013); Hayano et al. *Genes and Deve*, 26,137-150 (2012); Yamazaki et al. *EMBO J.* 31, 3667-3677 (2012)

# 複製ストレスの原因となる種々の事象



Chromosomal translocation is caused by DNA double-strand breaks (DSBs)

染色体転座は、DNA二重鎖切断端が不正確につながることで発生する



Why and where do DSBs occur?

# Chromosomal translocation seen in cancer

## がんで頻発する染色体転座

- ERG rearrangements are found in **>60 %** of prostate cancer
  - MLL rearrangements are found in **>70%** of infant leukaemias
  - NRG1 rearrangements are found in **~10%** of breast cancer
- 
- ✓ Rearrangements are NOT random, rather occurring at the specific loci
  - ✓ がんで見られる染色体転座は、ランダムに起こるのではなく、特定の遺伝子座で発生している



# 染色体不安定性に起因する疾患発症の分子機構解明を目指して

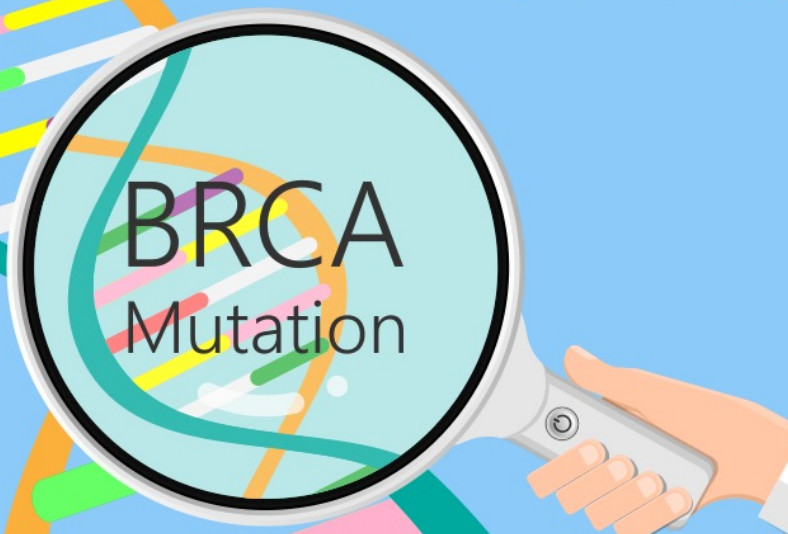
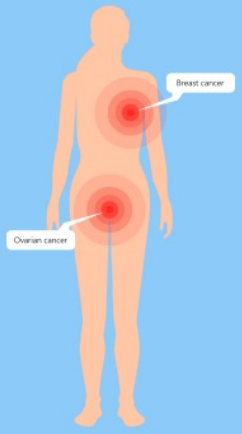
東京都医学総合研究所・副参事研究員 笹沼博之



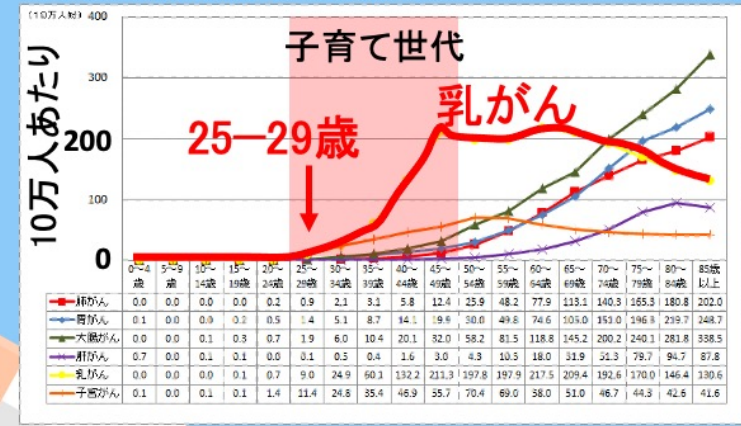
キーワード；がん、DNA修復、ゲノム編集

## 家族性乳がん卵巣がん症候群の特徴

- 遺伝性BRCA1/2変異が多い
- DNA修復に重要な機能を担う
- 臓器特異的発がん  
(乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん)
- 性ホルモンとの関係が疑われるが発症機構不明



## 年齢階級別推定罹患率

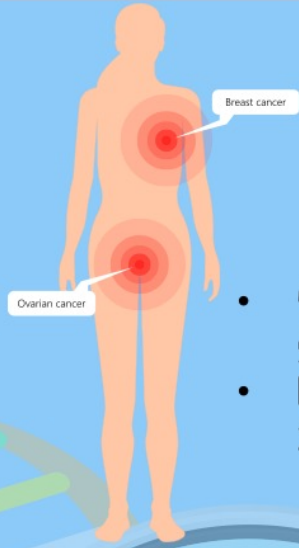


近年は、乳がんの若年化が問題となっている

# 染色体不安定性に起因する疾患発症の分子機構解明を目指して

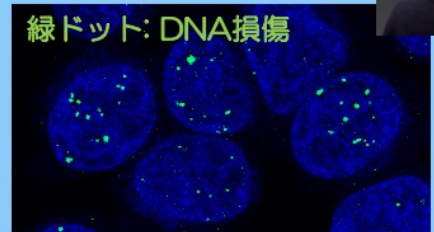
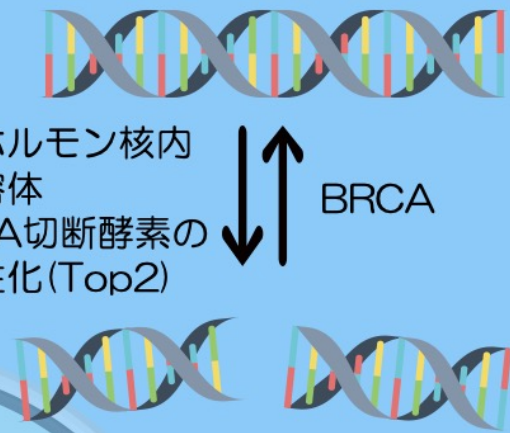


BRCA1  
BRCA2



## BRCA1/2の新しい機能

- 性ホルモン核内受容体
  - DNA切断酵素の活性化(Top2)
- BRCA



緑ドット: DNA損傷  
染色体不安定性を示すBRCA欠損乳がん細胞

### 発表論文

- [Hoa, NN. M.Cell 2016](#)
- [Sasanuma H., PNAS 2018](#)
- [Gothe HJ., M.Cell 2019](#)
- [Akagawa R., iScience 2020](#)
- [Xu X., NSMB, 2021](#)
- [Isobe SY., Cell Rep 2021](#)

### 主な研究内容

- 内在性DNA損傷(Top2)発生・修復分子メカニズム
- 性ホルモン核内受容体を介したDNA損傷メカニズムと発がん機序の解明
- 染色体転座による白血病発症機序解明
- DNA損傷修復異常による神経変性疾患の発症機序の解明
- CRISPR/Cas9を用いた、順遺伝学的スクリーニングによる疾患治療の標的遺伝子探索

実験対象生物；酵母、ヒト細胞、マウス



私たちは——

# We value diversity

- ✓ We welcome foreign students.
- ✓ We welcome students of all backgrounds.
- ✓ We welcome students who are communicative and can get excited in doing science together.