

本件の情報公開は、既に解禁されています。

2024 年 8 月 28 日

混雑した環境が分裂期染色体の凝縮を促す ～「密度」イメージングによる新たな発見～

■ 概要

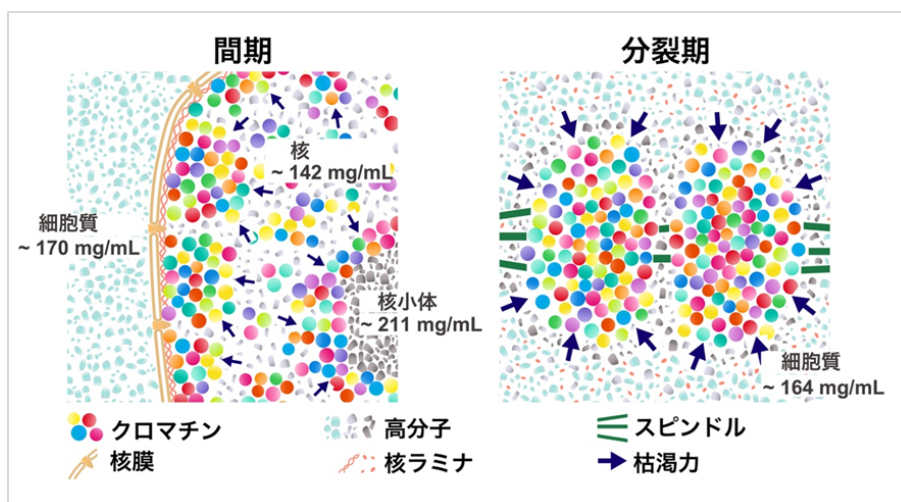
細胞が分裂するとき、ゲノム DNA⁽¹⁾は小さく折りたたまれて「分裂期染色体」という棒状の構造体に凝縮します。この凝縮は、細胞分裂のときに染色体にかかる強い張力によるゲノム DNA の切断を防いでいます。本研究では、分裂期染色体の凝縮を引き起こす新たなメカニズムを発見しました。

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の飯田史織 総合研究大学院大学 大学院生、井手聖 助教（現 東京都医学総合研究所 研究員）、田村佐知子 テクニカルスタッフ、前島一博 教授らの研究グループは、米国ウッズホール海洋生物学研究所(MBL) の Michael Shribak シニアサイエンティストと共同で、生きた細胞内の密度（混雑度）を定量できる顕微鏡を用い、分裂期染色体の周辺環境の混雑度の一過的な上昇が分裂期染色体の凝縮に寄与していることを明らかにしました。

細胞内は、タンパク質や RNA、DNA などの巨大分子が小さな空間に詰め込まれた、非常に混雑した環境です。このような混み合った環境において大きな構造物が集合しやすくなる「枯渇力⁽²⁾」は、物理学では古くから知られた現象です。本研究により、細胞が分裂するとき、分裂期染色体の周辺環境の混雑度が上昇すること、またそれによって枯渇力が上昇し、分裂期染色体の凝縮を促進することが明らかになりました（図 1）。

分裂期染色体が正常に凝縮しないと、ゲノム DNA の切断が誘発され、細胞死や細胞のがん化など、さまざまな異常をもたらし、関連する疾患も知られています。本研究は、このような細胞の異常が起こる仕組みの解明にも貢献することが期待されます。

本研究は、2024 年 8 月 28 日に「Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)」にオープンアクセスとしてオンライン出版されました。



■ 成果掲載誌

本研究成果は、国際科学雑誌「PNAS」に 2024 年 8 月 28 日（日本時間）に掲載されました。

論文タイトル: Orientation-Independent-DIC imaging reveals that a rise in depletion attraction contributes to mitotic chromosome condensation

(Orientation-Independent-DIC imaging によって明らかになった、分裂期染色体の凝縮への枯渇力の寄与)

著者: Shiori Iida, Satoru Ide, Sachiko Tamura, Masaki Sasai, Tomomi Tani, Tatsuhiko Goto, *Michael Shribak, *Kazuhiro Maeshima

(飯田史織、井手聖、田村佐知子、笹井理生、谷知己、後藤達彦、*Michael Shribak, *前島一博)

*責任著者

DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2403153121>

■ 研究の詳細

● 研究の背景

約 40 兆個の細胞から構成された私たちの体は、もともと一個の細胞(受精卵)から、数十回の分裂を繰り返すことで作られます。それぞれの細胞の核には、生命の設計図である全長 2 メートルのゲノム DNA が収納されています。ゲノム DNA は、細胞が分裂する際に小さく折りたたまれ、分裂期染色体という 46 本の棒状の構造体になります。分裂期染色体は、細胞の両極へと引っ張られて二つの娘細胞へと分配されますが、このとき強い張力がかかります。この張力によって DNA が切断されないよう、分裂期染色体は凝縮してかたくなる必要があります。

これまで、コンデンシン⁽³⁾などのタンパク質が分裂期染色体を形作ること、分裂期におけるマグネシウムイオン濃度の上昇⁽⁴⁾によって分裂期染色体が凝縮することが明らかになっていました。今回、これらの要素に加えて、混み合った環境において大きな構造物が集合しやすくなる「枯渇力」の一過的な上昇も分裂期染色体の凝縮に貢献していることがわかりました。

● 本研究の成果

本研究では、米国ウッズホール海洋生物学研究所 (MBL) の Michael Shribak シニアサイエンティストが開発した、方向非依存微分干渉顕微鏡 Orientation-Independent-DIC (OI-DIC)⁽⁵⁾を用いて、生きた細胞内の密度を定量しました。この顕微鏡は、観察対象の屈折率および物質密度を定量的にマッピングできます。この顕微鏡を用い、生きたヒト細胞の分裂する前の間期のクロマチン周辺の密度と、分裂期染色体周辺の密度を比較したところ、有意な密度の上昇が見られました。また、染色体の凝縮の程度が最大となる分裂後期において、周辺環境の密度も最大となっていました(図 2)。この結果は、密度の高い混み合った環境において、大きな構造物が集合しやすくなる「枯渇力」の上昇による染色体の凝縮を示唆するものです。

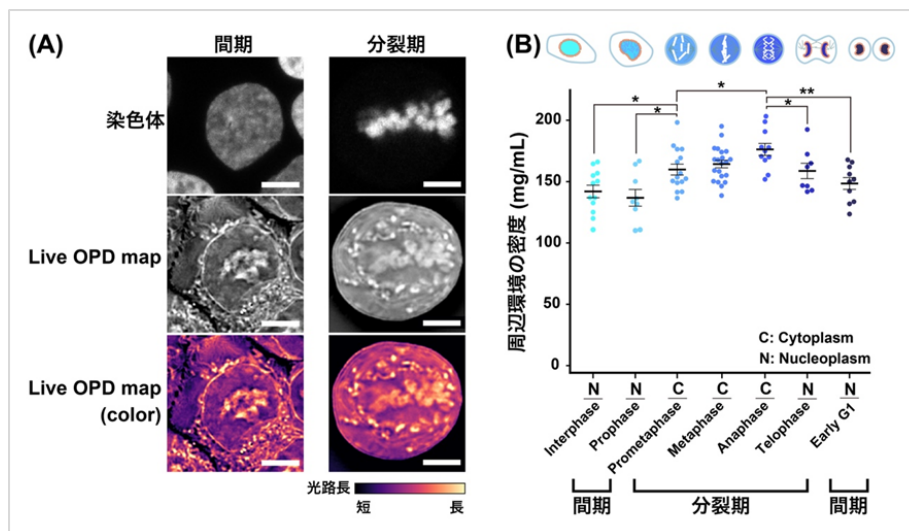


図 2: (A)ヒト生細胞における分裂前の間期(左)と分裂期(右)の染色体像と OI-DIC イメージング。下部二段は OI-DIC 光路差⁽⁹⁾マップであり、ここで得られた光路長の値を試料の厚みで割ったものが試料の屈折率(≒密度)となる。(B)分裂期染色体の周辺環境の密度は分裂期に一過的に上昇する。分裂期染色体が最も凝縮するタイミングである、分裂後期 (Anaphase) に周辺環境の密度が最大になる。

そこで、高張液または低張液による処理によって、人為的に染色体の周辺環境の密度を上昇または低下させてみました。すると、その密度の変化と一致して染色体の凝縮度が上昇もしくは低下しました。さらに、ニワトリの血液から精製したクロマチンを用い、試験管内において、ポリエチレングリコールなど周囲の高分子の濃度(混雑度)を変化させると、ポリエチレングリコールの濃度の上昇にともなってクロマチンが液滴⁽⁶⁾のような凝縮体になり、さらに上昇させるとクロマチンの液滴の流動性が下がり、かたくなりました。

本研究の結果から、分裂期染色体の周辺環境の密度(混雑度)の上昇、すなわち枯渇力の上昇が、分裂期染色体の凝縮に寄与していることが明らかになりました。では、周辺環境の密度の上昇はなぜ起こるのでしょうか。研究チームは、細胞内の区画の崩壊が原因であると考えています(図 2)。細胞が分裂する際、細胞質⁽⁷⁾と核⁽⁸⁾を隔てる核膜が崩壊し、細胞質内の分子と核内の分子が混ざり合います。細胞質内は核内よりも密度が高く、区画の崩壊は分裂期染色体周辺環境の密度の上昇を招きます。また、核膜の崩壊によって、細胞質に存在するリボソームなどの大きなタンパク質複合体や細胞小器官が分裂期染色体に接触できるようになり、これによって枯渇力が上昇することを提唱しています(図 1)。

● 今後の期待

分裂期染色体が正常に凝縮しないと、ゲノム DNA の切断を誘発し、遺伝情報の不安定性につながります。これによって、細胞死やがん化などのさまざまな異常が起こると考えられています。本研究で提唱された、分裂期染色体の新たな凝縮メカニズムによって、関連疾患の理解が進むことが期待されます。

■ 用語解説

(1) ゲノム DNA

ゲノム DNA は生命の設計図が書かれた細い紐状の物質であり、体を作るすべての細胞に同じセットの DNA が入っている。一つの細胞に入っているヒトのゲノム DNA をつなげると 2 メートルにも及ぶが、実際は 46 本の染色体に分かれて細胞の核内に収納されている。分裂する前の間期では染色体はほどけていて、細胞分裂期に入ると 46 本の染色体が一本一本凝縮して分裂期染色体という構造を作る。

(2) 枯渇力

混み合った環境内で大きな構造物にはたらく引き合う力。枯渇効果や分子クラウディングとも呼ばれる。1954 年、大沢文夫・朝倉昌によって提唱・定式化された。混み合った環境では、大きな構造物の周囲に周りの高分子が入れない領域(枯渇領域)ができる。その領域が少なくなるように、枯渇力がはたらき大きな構造物が集合しやすくなる。生体内では他にも、タンパク質の構造の安定化などにも寄与する。

(3) コンデンシン

染色体形成に必須とされている、5 つのタンパク質からなる複合体。現・理研主任研究員・平野達也らのグループによって 1997 年に発見された。

(4) マグネシウムイオン濃度の上昇

前島教授らのグループによって、正の電荷を持つマグネシウムイオン(Mg^{2+})の濃度が細胞分裂期に上昇し、ゲノム DNA の負の電荷を中和して染色体凝縮を促進することが 2018 年に明らかになっている。

(5) OI-DIC

微分干渉顕微鏡(DIC)を改良して観察対象の屈折率および質量濃度を定量的にマッピングできるようにした顕微鏡。

(6) 液滴

溶液が均一に混じり合わず水と油のように二つの相に分離する現象(液-液相分離とよばれる)によって、分離して丸くなった集合体のこと。

(7) 細胞質

細胞内の核以外の部分。

(8) 核

細胞内のゲノム DNA が収納された空間のこと。核膜によって細胞質と仕切られている。細胞分裂期には核膜は崩壊し、染色体が分配されたのち、再び核膜が形成される。

(9) 光路差

光が屈折率の異なる媒質を通るとき、その速度が変化する。したがって、屈折率の異なる媒質を通過した二本の光は、同じ時間で異なる距離を進む。これを光路差とよぶ。OI-DIC 顕微鏡は、観察対象を通過した光の光路差をマップできる。

■ 研究体制と支援

本研究成果は、情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所・ゲノムダイナミクス研究室(飯田史織 総研大学院生[元 SOKENDAI 特別研究員、現 学振特別研究員 DC2]、井手聖 元助教[現 東京都医学総合研究所ゲノム医学研究センター 外部支援研究員]、田村佐知子 テクニカルスタッフ、前島一博 教授)、京都大学(笹井理生 研究員)、産業技術総合研究所(谷知己 研究グループ長)、帯広畜産大学(後藤達彦 准教授)、米国ウッズホール海洋生物学研究所(MBL)(Michael Shribak シニアサイエンティスト)との共同研究成果です。

本研究は、日本学術振興会(JSPS) 科研費(21H02453, 22H05606, 21H02535, 23K17398, 23KJ0996, 24H00061)、学術変革領域 A「ゲノムモダリティ」(20H05936)、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム(JPMJSP2104)、武田科学振興財団、総研大遺伝学教育コース派遣助成、総研大研究派遣プログラムの支援を受けました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 国立遺伝学研究所 ゲノムダイナミクス研究室
教授 前島 一博(まえしま かずひろ)
ホームページ:<http://maeshima-lab.sakura.ne.jp>

<報道担当>

- 国立遺伝学研究所 広報室

※Zoom 会議での取材にも対応できますので、Zoom 会議をご希望の場合には、その旨お知らせください。

配付先

文部科学記者会、科学記者会、三島記者クラブなど