

教授 前島 一博 (kmaeshim@nig.ac.jp) 日本学術振興会特別研究員 PD 1 名,
助教 井手 聖・日比野 佳代 総研大・大学院生 2 名, テクニシャン 2 名

全長 2 メートルのヒトゲノム DNA は核や染色体の中に どのように折り畳まれているのか??

キーワード:

- 染色体・遺伝疾患・ガン・テロメアの定量細胞生物学
- 超解像イメージング・ライブセルイメージング
- クロマチン・転写因子動態の計算機シミュレーション
- ES 細胞におけるエピジェネティクス



1. 研究背景

私たちの体は約 40 兆個の細胞からできています。その 1 個 1 個の細胞の「核」に、全長約 2 メートルにもおよぶヒトゲノム DNA (生命の設計図) が収められています。このゲノム DNA は細胞が分裂する際、数十分のうちに「染色体」に凝縮されます。

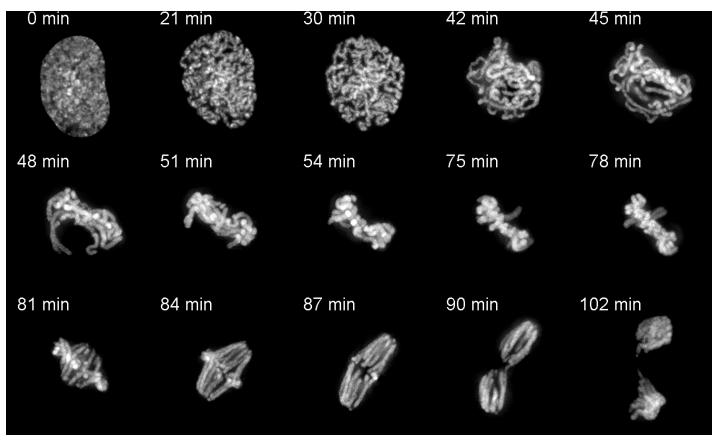


図 1

クロマチンを蛍光ラベルした培養細胞の染色体凝縮・分離を、ライブセルイメージングしました。

クロマチンが凝縮し、分裂期染色体が形成され、分離していく様子がよくわかります。

これ程長い DNA が、どのように収納され、使われているのでしょうか。細胞の核の中や分裂期染色体の DNA はヒストンの芯に巻き付いた直径 11nm (ナノメートル = 1m の 10 億分の 1) のヌクレオソームを作ります (図 2 a, b)。これまではそれが規則正しく折り畳まれて直径 30nm のクロマチン線維となり (図 2 c)、さらに階層的に規則的な構造を形成していると考えられてきました。1980 年以降の教科書では染色体構造の定説として記載されています。**ところが、私たちがクライオ電子顕微鏡観察や SPring-8 での X 線散乱で調べたところ、定説のようなクロマチン線維は存在せず、より柔軟でダイナミックな姿が浮かび上がってきました (図 2 d)。**教科書の図は違うのではないかとこんな基本を問う研究をおこなっています。

2. 研究テーマ

現在進めている主な研究テーマは以下の通りです。

- 定量的ライブイメージングを用いたゲノムや転写因子のダイナミクス計測と計算機シミュレーション
- 染色体末端 (テロメア) を構成するクロマチン因子の網羅的同定とその高次構造とガン
- ES 細胞をつかった細胞分化におけるクロマチンの高次構造変化と細胞機能の発現 (エピジェネティクス)

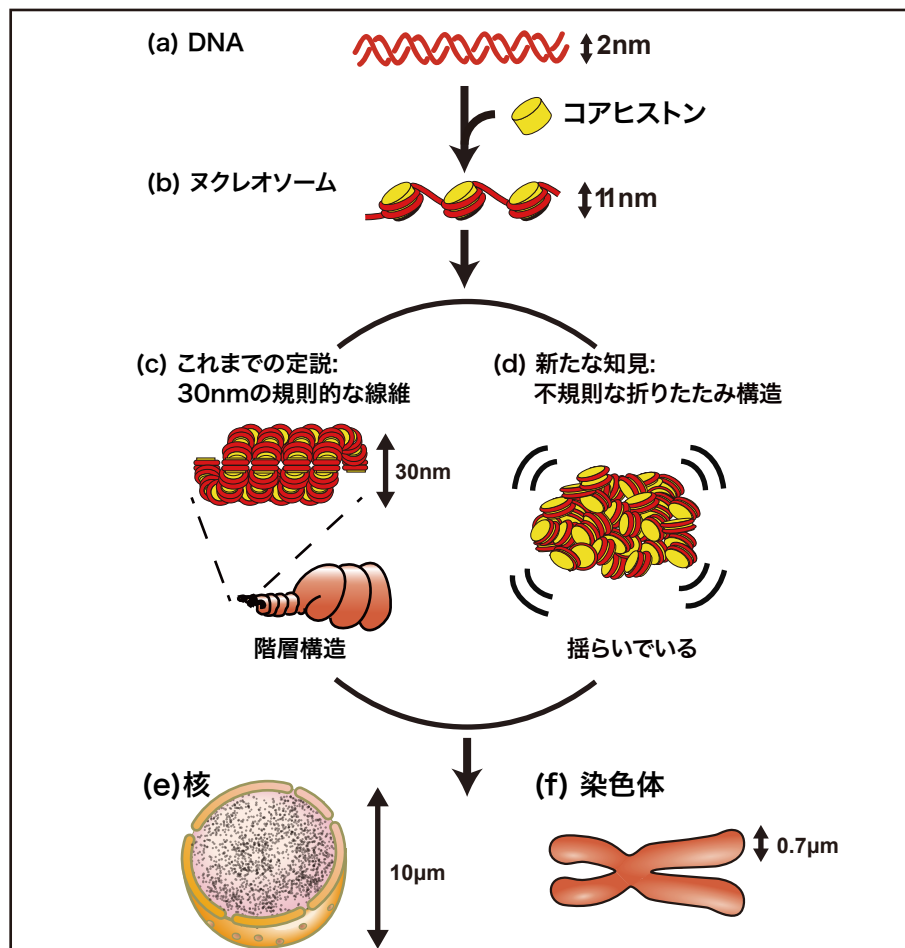


図 2

私たちは、細胞核 (e) や分裂期染色体 (f) の中には教科書に載っているような 30nm クロマチン線維 (c) が存在せず、ヌクレオソームの線維が不規則に折り畳まれている (d) ことを明らかにしました。

このような不規則な収納はヌクレオソームに自由度を与え、よりダイナミックになります。

細胞のなかの遺伝情報の検索はエネルギーをほとんど使うこと無しに行われています。私たちが明らかにしたゲノム DNA の柔軟でダイナミックな収納原理は遺伝情報の検索に極めて重要だと考えています。

3. 研究業績

主な日本語総説 (メールを頂ければ pdf ファイルを送ります。)

佐藤か奈、日比野佳代、前島一博「遺伝子が転写されるときにヌクレオソームの“動き”を捉えた！」academist Journal. (2019) <https://academist-cf.com/journal/?p=10809>

井手聖ら「クロマチンダイナミクス〜クロマチンの物理的特性とその生物学的意味〜 実験医学増刊 (2018) 36, 80-86

野崎慎、前島一博「生細胞の超解像イメージングにより明らかにされたクロマチンドメインのダイナミックな構造」ライフサイエンス新着論文レビュー (2017)

最近の主な英語論文 (メールを頂ければ pdf ファイルを送ります。)

Maeshima, K., Tamura, S., Hansen, J.C., Itoh, Y. Fluid-like chromatin: toward understanding the real chromatin organization present in the cell. **Current Opinion in Cell Biology** (2020) 64, 77-89.

Nagashima, R. et al., Single nucleosome imaging reveals loose genome chromatin networks via active RNA polymerase II. **Journal of Cell Biology** (2019) 218, 1511-1530.

Maeshima, K. et al., A Transient Rise in Free Mg^{2+} Ions Released from ATP-Mg Hydrolysis Contributes to Mitotic Chromosome Condensation. **Current Biology** (2018) 28, 444-451

Nozaki, T. et al., Dynamic organization of chromatin domains revealed by super-resolution live-cell imaging. **Molecular Cell** (2017) 67, 282-293

4. 研究の目指すところ

私たちが研究していることは非常に基礎的なことですが、得られる知見は、DNA 複製、遺伝子発現、エピジェネティクス、細胞周期の制御、細胞の分化やガン化など、幅広い研究につながります。また私たちが明らかにしたゲノム DNA の柔軟でダイナミックな収納原理は遺伝情報の検索に極めて重要であり、将来これが**新しい概念によるメモリデバイスや情報検索システムの開発**につながるとも考えています。

研究は基本的に「世界最初の発見」を目指すものです。たとえ小さな発見でも、例えようのないとてもエキサイティングな体験です。このすばらしい体験をいっしょに味わいませんか？

東京駅から約 1 時間ー 1 時間半です。研究室の見学も歓迎します。まずは前島までメールでご連絡下さい。

大学共同利用機関法人・情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所・遺伝メカニズム研究系・ゲノムダイナミクス研究室
411-8540 静岡県三島市谷田 1111 電話：055-981-6864 e-mail: kmaeshim@nig.ac.jp