プレスリリース





国立研究開発法人 **日本医療研究開発機構**

平成 29 年 4 月 19 日

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

TV・ラジオ・WEB ··· 日本時間 平成 29 年 4 月 21 日(金)午前 1 時

新聞 ・・・・ 日本時間 平成29年4月21日(金)朝刊

DNA は細胞のバネとしても働いている 「DNA の新たな役割」を提唱

■ 概要

情報・システム研究機構国立遺伝学研究所の島本勇太准教授と前島一博教授らのグループは、細胞の核の「強さ」が産み出される仕組みを、物理の先端技術と生化学の研究手法をもちいて明らかにしました。この成果は、 米国細胞生物学会誌である Molecular Biology of the Cell 誌に重要論文であることを示す「ハイライト」として掲載されます。

私たちの体を形成する細胞の核のなかには生命の設計図である DNA が収められています。細胞および核は押されたり引っ張られたりして、絶えず物理的な力にさらされています。この力により DNA が切れたりすると、細胞にさまざまな問題が生じます(図 1)。これまで、細胞の核はその硬い殻の構造によって内部の DNA を守っていると考えられてきました。

本研究では、直径が髪の毛の百分の一ほど (~1ミクロン)の細いガラス針を使ってヒト細胞の核を直接触り(図2A)、力を掛けたときの核のゆがみを観察することで、核の「強さ」を計測しました(図2B)。その結果、核は力に対抗するための「硬さ」と「弾性」を合わせ持っていることがわかりました。さらに、この弾性力は、これまで考えられてきた核の殻の構造だけでなく、収納された DNA 自体によっても生み出されていることがわかりました(図3)。これまで遺伝情報のメモリデバイスとみなされてきた DNA が、核の弾性を支えるバネの役割を演じているのです。

力が加わることによって核に生じるゆがみとそれに伴う DNA の損傷は、細胞に「死」や「がん化」など、様々な異常をもたらすと考えられています。今回の発見は、このような細胞の異常が起こるしくみの解明につながることが期待されます。

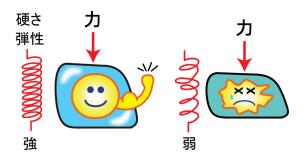


図1 細胞には絶えず力がかかっており、バネ弾性がないとつぶれてしまい (右)、細胞の機能が損なわれて異常が起きてしまう。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、平成 29 年 4 月 20 日正午(米国東部時間)に米国細胞生物学会誌 Molecular Biology of the Cell にハイライトとして掲載されます。

論文タイトル: Nucleosome—nucleosome interactions via histone tails and linker DNA regulate nuclear rigidity (リンカー DNA とヒストンテールを介したヌクレオソームの相互作用が細胞核の「硬さ」を制御する)

著者: Yuta Shimamoto, Sachiko Tamura, Hiroshi Masumoto, and Kazuhiro Maeshima (島本勇太、田村佐知子、増本博司、 前島一博)

■ 研究の詳細

● 研究の背景

私たちの体を構成する細胞は、自ら力を生み出したり外から様々な力のストレスを受けたりしながら細胞の機能を果たしています。例えば、体のほとんどの細胞は、その体重を支えるため、強い力がかかっています。心臓や骨格の筋肉をつくっている細胞は、強い力で繰り返し収縮します。また体のなかを動き回る細胞でさえも、組織の間を通るときに大きな圧力を受けます。これらの力は DNA の収納場所である細胞の核にも伝わり、核をゆがめ、DNA の機能を阻害すると考えられています。この DNA の機能への影響は、細胞死や細胞のがん化などと関連するため、とても大きなものです。しかしながら、核の硬さや弾性などの性質を直接測ることは難しかったために、この力のストレスに応答する核のメカニズムはほとんど分かっていませんでした。

● 本研究の成果

これまで、細胞核の硬さは核ラミナ⁽¹⁾と呼ばれる殻の構造によって支えられているという考えが主流でしたが、本研究では、細胞核の硬さとバネ弾性が核内の DNA によって生み出されていることを明らかにしました。さらに DNA のバネ弾性が DNA のどのような構造によって生み出されているのか調べたところ、ヌクレオソーム⁽²⁾構造をとった DNA が伸びたり(図 3 中)、短く切れたり(図 3 右)するとバネ弾性が弱くなることを発見しました。このことから、DNA が不規則に凝縮し、塊をつくることで核のバネになることを突き止めました(図 3 左)。

この成果は、島本研究室(定量メカノバイオロジー研究室)で以前開発したガラス針を用いた力計測顕微鏡⁽³⁾(図2)と、前島研究室で確立された細胞核と DNA の折り畳みの研究手法とを組み合わせることによって達成されたものです。2つの技術を融合することによって、核の DNA の状態を変化させ(図 3)、その状態が核の硬さ・バネ弾性にどのように影響するかを定量的に計測することに成功しました。

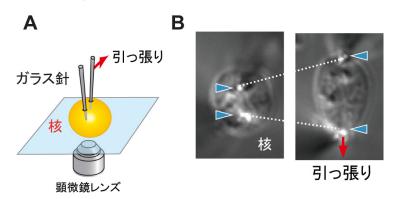


図 2(A) 核に 2 本の細いガラス針を刺し、引っ張る。(B) 核の変形とガラス針のたわみを顕微鏡で同時に観察して弾性を測定できる。

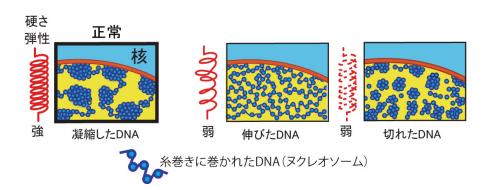


図 3 DNA が凝縮し塊を作ることによって、バネ弾性が産み出される(左)。DNA が引き延ばされたり(中央)、切れたりすると(右)、バネが弱くなる。核の中では DNA は糸巻きであるヒストンたんぱく質に巻かれて、ヌクレオソームと呼ばれる構造をつくっている。

● 今後の期待

力によって細胞の核に生じるゆがみや構造の破壊は、DNA の情報の発現異常や、DNA への損傷による細胞死やがん 化などさまざまな異常につながると考えられています。例えば細胞の核の殻の異常は、ある種の筋ジストロフィー症を引き 起こすことが知られています。本研究で得られた成果によって、このような細胞機能の破綻が起こるしくみの理解が進むこ とが期待されます。また、これまで DNA は遺伝情報を収めるためのメモリデバイスであると考えられてきましたが、本成果 は、DNA が核のバネとして働くことで核の硬さを制御するという「DNA の新たな役割」を提唱するものです。

■ 用語解説

(1)核ラミナ

核膜の裏打ち構造で、核を支えていると考えられてきた。ラミンという線維状のたんぱく質がメッシュ構造をつくっている。

(2)ヌクレオソーム

正の電荷を持った 4 種類のヒストンたんぱく質からできた糸巻きのような構造体。負の電荷をもったDNAが約2周巻ついて、数珠のように連なっている(図3下)。

(3)力計測顕微鏡

細胞やタンパク質が出す微小な力を測ることができる装置。測りたいものに応じて、光や磁気の力を使ったり、ガラス針などを使ったりする。

■ 研究体制と支援

本研究は、情報・システム研究機構国立遺伝学研究所・島本勇太准教授、田村佐知子テクニカルスタッフ、前島一博教授と、長崎大学・増本博司講師との共同研究です。本研究の遂行にあたり、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)革新的先端研究開発支援事業(PRIME)「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」研究開発領域(研究開発総括:名古屋大学大学院 曽我部正博特任教授)(課題名「細胞核のマイクロメカニクスと機械受容メカニズムの解明」、研究代表者:島本勇太)、科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(CREST)「統合1細胞解析のための革新的技術基盤」(研究総括:東京大学大学院 菅野純夫教授)(研究課題名「超解像3次元ライブイメージングによるゲノムDNAの構造、エピゲノム状態、転写因子動態の経時的計測と操作」(JPMJCR15G2)、研究代表者:岡田 康志)、JST テニュアトラック普及・定着事業、および科研費(15K14515、16H04746)の支援を受けました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

● 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 定量メカノバイオロジー研究室 准教授 島本 勇太(しまもと ゆうた)

研究室 HP: https://www.nig.ac.jp/nig/ja/research/organization-top/laboratories/shimamoto

● 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 生体高分子研究室 教授 前島 一博(まえしま かずひろ)

研究室 HP: https://www.nig.ac.jp/nig/ja/research/organization-top/laboratories/maeshima

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構 戦略研究推進部 川口 哲 (かわぐち てつ)

<AMED 事業に関すること>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)基盤研究事業部 研究企画課

<報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室 清野 浩明 (せいの ひろあき)
- 科学技術振興機構 広報課