

細胞が成長する過程における DNA の「ゆらぎ」をとらえた！ —DNA のゆらぎは細胞成長にかかわらず一定だった—

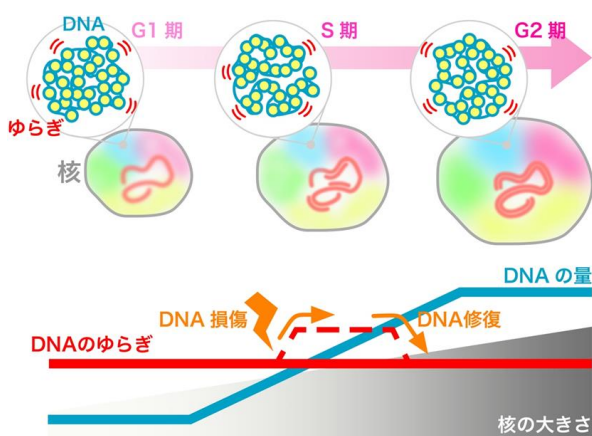
■ 概要

私たちの体は約 40 兆個の細胞から成っています。この約 40 兆個の細胞は、細胞周期間期⁽¹⁾である G1 期、S 期、G2 期および分裂期のサイクルを数十回繰り返すことで(図 1 上段)、たった 1 個の細胞である受精卵から増えたものです。それぞれの細胞の核には生命の設計図であるゲノム DNA が収納されています。近年、細胞核内のゲノム DNA はダイナミックにゆらいでいる(DNA のゆらぎ⁽²⁾)ことが明らかになりました(図 1 上段、図 3B)。間期には、ゲノム DNA が収納された細胞核は二倍以上に成長し、DNA も複製されて倍化します。しかしながら、この細胞核の成長、DNA の倍化とゲノム DNA の「ゆらぎ」の関係はほとんど分かっていませんでした。

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、前島一博教授らのグループは、理化学研究所の新海創也研究員、大浪修一チームリーダーと共同で、光学顕微鏡の分解能を超える超解像蛍光顕微鏡⁽³⁾を駆使して、ヒト細胞が成長する過程の DNA のゆらぎを生きた細胞内で観察することに成功しました(図 1、図 3B、動画 1)。これまで、細胞が成長する際の細胞核の成長や DNA の倍化は、DNA のゆらぎなどのふるまいに大きく影響すると考えられてきましたが、本研究によって、DNA のゆらぎは、細胞が成長する際の各過程に影響されることなく一定を保ち続けることが示されました(図 1、図 3D、動画 2)。DNA のゆらぎは、ゲノム情報の読み出しやすさに直結します。DNA のゆらぎが一定であったことから、細胞は DNA に書かれた遺伝情報を常に同じ状況で読み出し、必要な仕事を同じように実行できると考えられます。

一方、ゲノム DNA が損傷すると、DNA のゆらぎは一過的に上昇し、DNA の損傷修復がしやすくなることも明らかになりました(図 1 下段)。DNA の修復の不全は細胞死や細胞のガン化につながり、関連したヒト遺伝疾患も知られています。本研究の成果によって、このような DNA 修復不全による細胞の異常についての理解が進むことが期待されます。

図 1: (上段)細胞周期の細胞が分裂する前(「間期」; G1 期→S 期→G2 期)、その準備として核の大きさは二倍以上に大きくなり(灰色線の楕円)、DNA の量も二倍になる。図では核の中の染色体(DNA のまとまり)を 5 色で示している。このような核内の環境の変化にも関わらず、DNA のゆらぎは一定であった。(下段)核の大きさ(灰色の帯)、DNA の量(青線)、DNA のゆらぎ(赤線)の変化を模式的に表した図。DNA のゆらぎが一定であることにより、細胞は、DNA に書かれた遺伝情報を、常に同じ状況で読み出し、必要な仕事を同じように実行できる。DNA が損傷を受けると、細胞は DNA のゆらぎを上昇させて DNA の損傷修復を促進する。DNA が修復されると、DNA のゆらぎはもとへ戻る。



■ 成果掲載誌

本研究成果は、米国科学雑誌「Science Advances」に 2022 年 6 月 4 日（日本時間）に掲載されます。

論文タイトル: Single-nucleosome imaging reveals steady-state motion of interphase chromatin in living human cells

（一分子ヌクレオソームイメージングにより生きたヒト細胞における間期クロマチンの定常的な動きが明らかになった）

著者: S. Iida, S. Shinkai, Y. Itoh, S. Tamura, M. T. Kanemaki, S. Onami, K. Maeshima

（飯田史織、新海創也、伊藤優志、田村佐知子、鐘巻将人、大浪修一、前島一博）

DOI: 10.1126/sciadv.abn5626

■ 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 1 個の細胞（受精卵）が、細胞周期と呼ばれる細胞の成長と分裂の過程を数十回繰り返すことで作られます（図 1 上段、図 3A）。それぞれの細胞の核には、生命の設計図とも称される全長約 2 メートルのゲノム DNA が収納されています。このゲノム DNA は直径 2 ナノメートル⁽⁴⁾の細い糸状の物質で、「ヒストン」という樽状のタンパク質に巻かれることで直径約 11 ナノメートルの「ヌクレオソーム」を形成しています（図 2 上段）。ヌクレオソームには様々なタンパク質が結合しており、これらを合わせて「クロマチン」と呼びます。長い間、ヌクレオソームはらせん状に規則正しく折りたたまれ（クロマチン線維）、さらに巻かれて階層構造を作ると信じられてきました（図 2 中段左）。国立遺伝学研究所・前島教授らは、実際にはこのような規則正しい階層構造は存在せず、ヌクレオソームは核内に不規則かつダイナミックに収納されていることを 2008 年より提唱してきました（図 2 中段右）。それ以降、生きた細胞におけるヌクレオソームのふるまいについての理解が求められてきました。しかしながら、ヌクレオソームの動きは非常に小さいため、従来の光学顕微鏡を用いて観察することは困難でした。

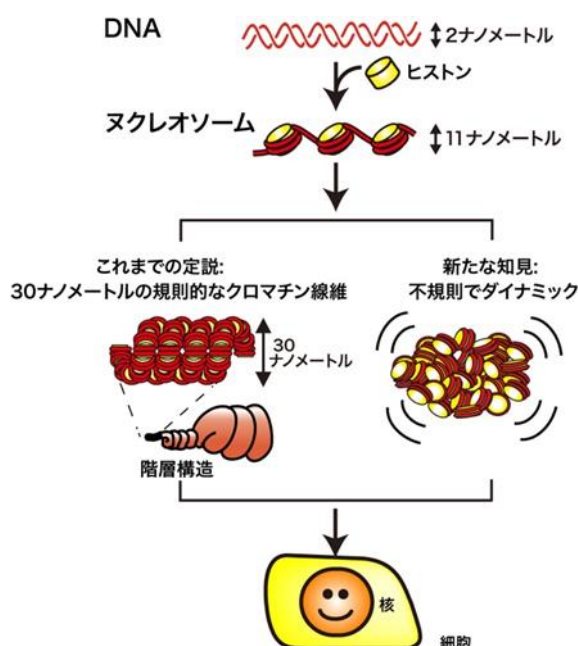


図 2: (上段)DNA はヒストンに巻かれてヌクレオソームを形成する。ここでは 3 個のヌクレオソームが描かれているが、1 つの細胞あたり 3000 万個ものヌクレオソームが存在する。(中段)DNA の核内への収納に関するこれまでの定説（左）と現在の説（右）。

● 本研究の成果

本研究では、1 個 1 個のヌクレオソームを観察可能な超解像蛍光顕微鏡を駆使して、生きたままのヒト細胞の細胞周期の各段階(図 3A)におけるヌクレオソームの微小な動き、すなわち DNA の「ゆらぎ」を観察することを実現しました(図 3B、C)。具体的には、細胞 1 個には約 3000 万個のヌクレオソームがあり、このヌクレオソームをまばらに蛍光標識することで、個々のヌクレオソームの動きを正確に観察することが可能になります(図 3B、C)。この手法により、ヌクレオソームを形成する DNA が核内でダイナミックにゆらぐ様子を明らかにしました(動画 1)。この DNA のゆらぎは、DNA の熱ゆらぎを動力とした計算機シミュレーションによっても再現され、DNA は核内でコンパクトに折りたたまれ、不規則に揺れていることが示されました。

次に、細胞周期間期の G1 期と G2 期における DNA のゆらぎの違いの有無を調べました。間期では、細胞分裂の準備として核の大きさが二倍以上になり、DNA の量も二倍になるため、核内の環境は大きく変化していると考えられます。これまで、このような核内の環境の変化は、DNA のゆらぎに大きな影響を与えるとされてきました。ところが、本研究によって、DNA のゆらぎの程度は、核の大きさや DNA の量の変化に影響されことなく、ほぼ一定であることが分かりました(図 1、図 3D、動画 2)。さらに、DNA の量を変えずに、核だけを大きくしても、DNA のゆらぎは変化しませんでした。DNA に書き込まれた遺伝情報の読み出しにあたってはタンパク質など様々な分子が DNA に近づいて結合することが必要です。DNA のゆらぎの程度はそれらの様々な分子の DNA への近づきやすさと直接関連します。したがって、間期のあいだ、DNA のゆらぎの程度が一定に保たれることで、細胞は、DNA に書かれた遺伝情報を、常に同じ環境で読み出し、RNA 転写⁽⁵⁾や DNA 複製⁽⁶⁾など、必要な仕事を同じように実行できると考えられます。

一方で、DNA は紫外線など様々な要因により損傷を受けることがあり、細胞には損傷した DNA を修復する機能があります。本研究では、DNA が損傷を受けると、細胞は DNA のゆらぎを一過的に上昇させることも示しました(図 1 下段)。これによって、DNA の損傷修復に関わるタンパク質が DNA に近づきやすくなることでその修復を促進していると考えられます。

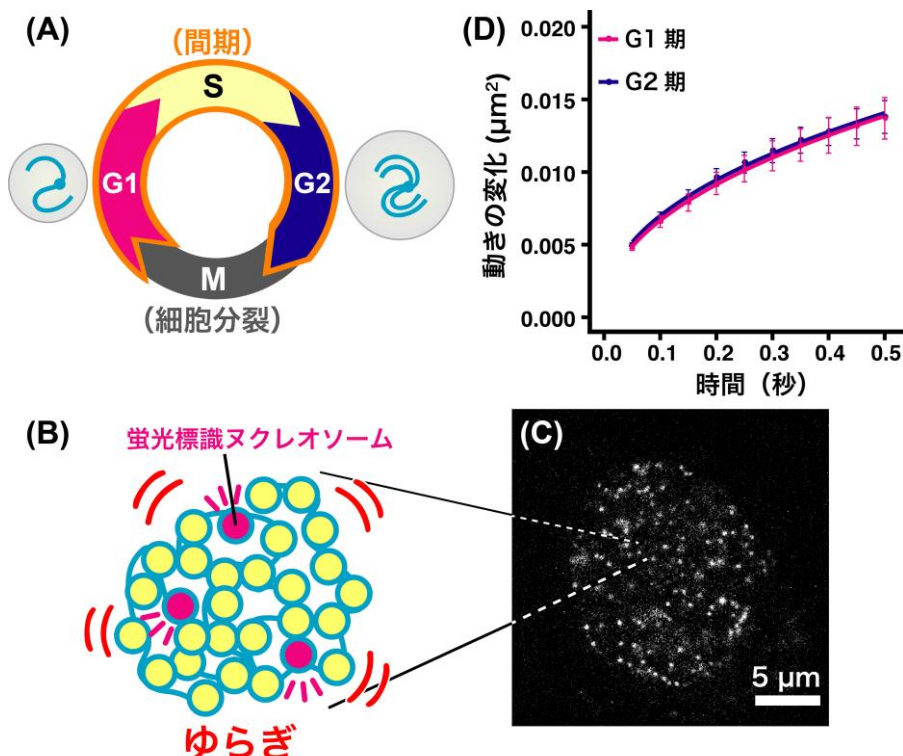


図 3: (A)細胞は細胞周期と呼ばれる成長と分裂の過程を繰り返す。細胞分裂と細胞分裂の間の「間期」は、細胞が成長する期間であり、G1 期、S 期、G2 期という 3 つの段階に分けられる。(B)クロマチンの超解像顕微鏡観察を可能にするヌクレオソーム(黄色)のまばらな蛍光標識(ピンク)。少数のヌクレオソームの動きのみに注目することで DNA の微小な動き(ゆらぎ)を調べることが可能になる。(C)超解像蛍光顕微鏡による核内のヌクレオソーム画像。1 個 1 個のドットが 1 個 1 個のヌクレオソームを示している。(D)G2 期には DNA の量および核の大きさは G1 期の二倍になるが、それに関わらず、G1 期、S 期、G2 期の DNA のゆらぎはほとんど同じであった(グラフでは G1 期と G2 期のデータのみ示している)。DNA のゆらぎは「平均二乗変位⁽⁷⁾」という量で表した。

● 今後の期待

本研究により、細胞核内の DNA のゆらぎは核内の環境の変化に影響されず一定を保つことが明らかになりました。そのことより、細胞は RNA 転写や DNA 複製などを同じ環境で実行できると考えられます。一方で、ゲノム DNA が損傷すると、DNA のゆらぎは一過的に上昇し、DNA の損傷修復が促進されることも明らかになりました。DNA 損傷は、細胞死や細胞のガン化にもつながるため、DNA のゆらぎの変化から、このような細胞の異常や、関連したヒト遺伝疾患への理解が進むことが期待されます。

動画 1: <https://youtu.be/y0zrIKEYJq8>

超解像蛍光顕微鏡により観察された生きた細胞の核内におけるヌクレオソームのゆらぎの動画。1 個 1 個のドットが 1 個 1 個のヌクレオソームを示す。1 コマ 50 ミリ秒。



動画 2: <https://youtu.be/k3lY89kh99E>

G1 期(左)、G2 期(右)のヌクレオソームのゆらぎの動画。G2 期の核(ドットが見える範囲)は G1 期の核に比べて大きい、ヌクレオソームのゆらぎにはあまり違いはない。1 コマ 50 ミリ秒。



■ 用語解説

(1) 間期

細胞周期における細胞分裂の準備の期間を「間期」という。間期は、G1 期、S 期、G2 期の 3 つの段階に分けられる。G2 期には、DNA の量や核の大きさが G1 期の二倍になる。

(2) DNA のゆらぎ

生きている細胞内で観察される、DNA の微小な動きのこと。

(3) 超解像蛍光顕微鏡

通常の光(可視光)を用いて顕微鏡観察する場合は、200 ナノメートル程度の大きさのモノを解像するのが限界(光の回折限界)である。しかし、超解像蛍光顕微鏡はこの限界を超えて(超解像)、より小さな構造まで観察することができる。本研究では、1 つ 1 つが区別できるほどまばらにヌクレオソームを標識し、その輝点の中心を正確に決定することで超解像を達成する方法を用いている。

(4) ナノメートル

1メートルの10の9乗分の1(10^{-9})。

(5) RNA 転写

遺伝情報が読み出されるための最初の過程。ゲノム DNA の塩基配列(主に遺伝子)を RNA に書き写すこと。

(6) DNA 複製

細胞分裂の前に、遺伝情報を2つの娘細胞に引き継ぐために、細胞が持っている1セットのゲノム DNA をコピーして二倍に増やすこと。

(7) 平均二乗変位

ある時間の間に粒子が移動した距離の二乗を平均した量。この量は、粒子が動く程度を表現するのに使われる。

■ 研究体制と支援

本研究成果は、国立遺伝学研究所・ゲノムダイナミクス研究室・飯田史織 総研大大学院生(SOKENDAI 特別研究員)、伊藤優志 学振特別研究員 PD(現 東北大学 助教)、田村佐知子テクニカルスタッフ、前島一博教授、理化学研究所・生命機能科学研究センター・新海創也 研究員、大浪修一 チームリーダー、国立遺伝学研究所・分子細胞工学研究室・鐘巻将人 教授との共同研究成果です。

本研究は、科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(CREST)(JPMJCR15G2)、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム(JPMJSP2104)、日本学術振興会(JSPS) 科研費(20H05550、21H05763、19K23735、20J00572、18H05412、19H05273、20H05936)、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団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 リサーチ・アドミニストレーター室 広報チーム
TEL: 055-981-5873 メール: [prkoho\[at\]nig.ac.jp](mailto:prkoho[at]nig.ac.jp)
- 理化学研究所 広報室 報道担当
メール: [ex-press\[at\]riken.jp](mailto:ex-press[at]riken.jp)

- 科学技術振興機構 広報課
TEL: 03-5214-8404 メール: jstkoho[at]jst.go.jp
- 総合研究大学院大学 総合企画課 広報社会連携係
TEL : 046-858-1629 メール : kouhou1[at]ml.soken.ac.jp

<JST 事業に関すること>

- 科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ
保田 睦子（やすだ むつこ）
TEL : 03-3512-3524 メール : crest[at]jst.go.jp