

細胞内ゲノムDNAの折り畳み構造

国立遺伝学研究所 構造遺伝学研究センター 教授

前島 一博

(お問い合わせ先) E-MAIL: kmaeshim@nig.ac.jp



研究の背景

ヒトの体は約40兆個の細胞からできています。その1個1個の細胞の中には、全長約2mにも達するゲノムDNAが収められています。DNAはコアヒストンに巻かれることで、直径約11nm(nmは 10^{-9} m)のヌクレオソーム線維を作ります(図1)。1976年、英国Aron Klug博士(1982年ノーベル化学賞受賞)らは、このヌクレオソーム線維がらせん状に規則正しく折り畳まれて、直径約30nmのクロマチン線維ができると提唱しました(図1)。それまでの定説では、細胞内でこのクロマチン線維がらせん状に巻かれて100nmの線維を作り、次に200-250nm、さらには500-750nmのように、規則正しいらせん状の階層構造を形成するとされてきました(図1)。しかしながら、このような規則正しい階層構造は細胞内に本当に存在するのでしょうか?

研究の成果

2006年頃から、私たちはスイス・ローザンヌ大学やドイツ・EMBLのグループと共に、生きたままに近い状態の細胞を観察できるクライオ電子顕微鏡を用いて、ヒト分裂期細胞の構造を解析しました。その結果、ヌクレオソーム線維の存在を示す「11nmの構造」は検出できましたが、定説のクロマチン線維モデルにある「30nmの構造」は観察されませんでした。しかしながら、クライオ電子顕微鏡による観察は、厚さ約50nmの薄片片であり、染色体構造の全体像を解析できないという短所があります。

そこで、私たちは、染色体や細胞核丸ごとの構造解析が可能で、構造体の規則性に応じた散乱パターンが得られるX線散乱を用いて、ヒト染色体や細胞核の構造を解析しました。さらに、2012年に大型放射光施設理研SPRING-8でのX線散乱実験により、定説のような規則正しく折り畳まれた30nmクロマチン線維やらせん状の階層構造は存在せず、11nmのヌクレオソーム線維が不規則に細胞内に収められていることを発見しました(図1)。

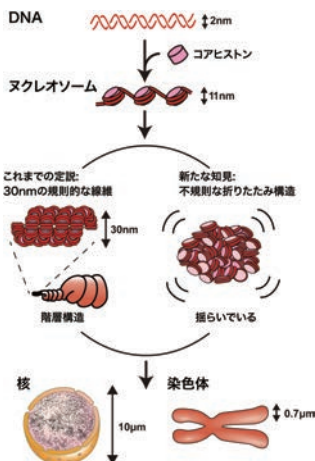


図1 新しいクロマチン構造モデル
DNAはコアヒストンに巻かれることで、直径約11nmのヌクレオソーム線維を作る。古くから、このヌクレオソーム線維が、らせん状に規則正しく折り畳まれて直径約30nmのクロマチン線維ができ、さらなる階層構造を作るとされてきた(左)。一方、私たちは、ヌクレオソーム線維が不規則に折り畳まれるダイナミックなクロマチン構造モデルを提唱している(右)。

ヌクレオソームが細胞内に不規則に柔軟に収納されていると、束縛がないため、ヌクレオソームは自由に動け、ゲノムDNAにアクセスするタンパク質も自由に移動できると推測されます(図1)。私たちは、ヌクレオソーム1分子イメージング法により、細胞の中で実際にヌクレオソームがダイナミックに揺らいでいる(小刻みに動いている)ことを観察しました(図2A)。そして、計算機モデリングの手法を用いて、このヌクレオソームの「揺らぎ」のおかげで、タンパク質が細胞の核や染色体の中をより自由に動き、DNAとアクセスしやすくなること、つまり「揺らぎ」が遺伝情報の検索を助けていることを明らかにしました(図2B)。

今後の展望

前文で述べたように、現在、クロマチン構造に対する認識は従来の「規則正しい静的なもの」から「柔軟で動的なもの」へと変化しています(図1)。必要な遺伝情報が細胞の中でどのように検索されるのか、そのメカニズムの一端が様々な研究によって明らかになりつつあります。私たちは細胞の情報検索メカニズムが、将来、全く新しい概念による省エネメモリデバイスや情報検索システムの開発につながることを期待しています。

関連する科研費

- 2007-2008年度 特定領域研究「X線をもちいた核ゲノム構造の解析」
- 2009-2010年度 新学術領域研究(研究領域提案型)「物理化学的手法を用いたヒトゲノムの折り畳み構造の統合的解析」
- 2011-2014年度 基盤研究(B)「ヌクレオソームイメージングを用いたヒトゲノムクロマチンの細胞内ダイナミクスの解析」
- 2011-2015年度 新学術領域研究(研究領域提案型)計画研究「遺伝子発現の少数性生物学—少数分子による情報探索原理の解明—」

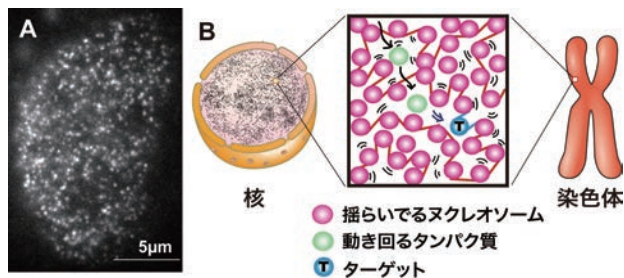


図2 クロマチンのダイナミックな動き
(A) 生細胞におけるヌクレオソームの1分子イメージング像。個々の輝点が個々のヌクレオソームを示している。その輝点を追うことで、ヌクレオソームの動きを調べることができる。(B) ヌクレオソームが小さく動く(揺らぐ)ことで、タンパク質(緑)が細胞の核や染色体の中をより自由に動き、DNAのターゲット(青)にアクセスしやすくなる。