

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：
2. 研究開発課題名：細胞質から核に至る力覚機構の解明と新技術開発から医学展開を目指す基礎研究
3. 研究開発代表者：小椋利彦（東北大学・加齢医学研究所）
4. 研究開発の成果

これまでに同定した力反応性因子の解析を進め、複数の因子から力刺激（血流によるせん断応力と伸展刺激）によって細胞質から核内にシャトルする因子をピックアップして解析した。とくに、今年度は、工学系研究者の協力を得て、せん断応力印加装置を透明化することに成功した。この結果、これまででは不可能であった実験が可能となり、せん断応力印加中の細胞の挙動を蛍光顕微鏡観察し、しかもタイムラプス動画の取得も可能になった。

この新しい技術を、同定した複数の力反応性因子の核内移行解析に用いた所、うちひとつが極めて早い反応を示すことが明らかとなった。この因子は、せん断応力を加えて直後から核内移行を開始し、数分でピークを迎え、細胞質にあったもののほとんどすべてが核内に移行する。興味深いことに、せん断応力を加え続けると、ピーク以降はゆっくりと細胞質に排出される。せん断応力を中断すると、この排出速度は早くなる。また、せん断応力を中断して核外排出がほぼ完了した時点で、もう一度せん断応力を加えると、初回と同じ挙動を示す。

このように、力反応性因子の挙動を力刺激印加直後から経時的に観察したのは、世界的にも前例がない。これは、本年度の大きな成果である。

この因子の核内移行が極めて早いことから、細胞質タンパクの力学的変形、リン酸化、 Ca^{2+} の影響が考えられた。本年度は、このような可能性を考慮し、この新しい因子の核内以降を制御する上流シグナルの解析を行った。

Exercise pill のプロジェクトに関しては、その候補化合物の同定を行った。候補薬剤をマウスに投与して、肝臓での遺伝子発現変化を検索し、投与直後、代謝系の酵素遺伝子の発現変化が起きていることを確認した。今後は、この代謝系のメタボロミクス解析、RNA-seq による網羅的遺伝子発現解析に進むが、これらの実験を行う上で必要な条件は、今年度に決定された。

共同研究者の野村慎一郎准教授を含めた工学系研究者との共同実験が進み、細胞内への直接物体導入法が深化し、核内へも物体を導入することが可能となった。また、特殊な圧縮可能ゲルに細胞を封入して長期に維持、培養する系、伸展刺激中の細胞を追尾して連続観察し、タイムラプスムービーを取得するシステム構築、核圧縮装置開発など、本研究に必要な不可欠の基盤技術の開発が進んだ。そして、そのいくつかは既に本研究室で稼働させることができた。