

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：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
2. 研究開発課題名：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
3. 研究開発代表者：島本勇太  
(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 新分野創造センター)
4. 研究開発の成果

本研究開発は、細胞が力学情報変換を基礎として内部の遺伝子発現動態を適切に制御するメカニズムを、細胞核の物性と機械受容特性の定量計測によって明らかにすることを目的とした。近年、核に生じる物理的な変形が代謝や転写を初めとする細胞内の生化学活性と相関を示すことが見出され、多くの関連研究を生み出している。しかしながら、核への物理的アクセスの難しさから、その因果関係とメカニズムの実体は明らかにされていなかった。そこで本研究は、細胞内オルガネラの力学操作・計測技術と高解像度の蛍光イメージング、生化学的分子操作の手法を組み合わせることにより、核の変形メカニクスと核内の生化学状態の間の関係を直接的に解析・評価する手法を確立し、機械受容メカニズムの同定とその知見に基づいた新たな疾患治療戦略の創出をねらいとして研究を推進した。

研究開発は、全体を以下3つのプロジェクトで構成し、それぞれ後述の目的を持って研究を推進した。1) 核のマイクロメカニクスの決定：核が力学的ストレスに対して示す変形の時空間ダイナミクスを定量的に解析し、核のマテリアル特性の決定とその分子的理解を確立する。2) 核の生化学・構造物性の理解：転写を初めとした核内反応が核の力学特性に示す効果を定量的に解析し、生化学活性の変調にもとづいた核物性の制御機構を明らかにする。3) 力による核内反応の制御：核内の転写活性や染色体動態を検出可能なアッセイ系を構築し、力学的情報の検出と変換を基礎とした遺伝子発現動態の制御メカニズムを同定する。当該年度は、それぞれの研究開発項目について計測系の開発を最優先事項として進め、また開発した技術を用いて核の物性解析を行った。

具体的には、ガラスマイクロファイバーを基礎とした力学操作システムを開発し、力学的ストレスに対する核の変形応答を光学顕微鏡下で定量解析する方法を確立した(図1)。またこのシステムを用いて、モデル生物 A と B から精製した核についてそれぞれの硬さと粘弾性特性を決定した。さらに、C 研究室との共同研究により、核を取り巻く生化学環境が核の物性に及ぼす効果を定量的に決定することに成功した。

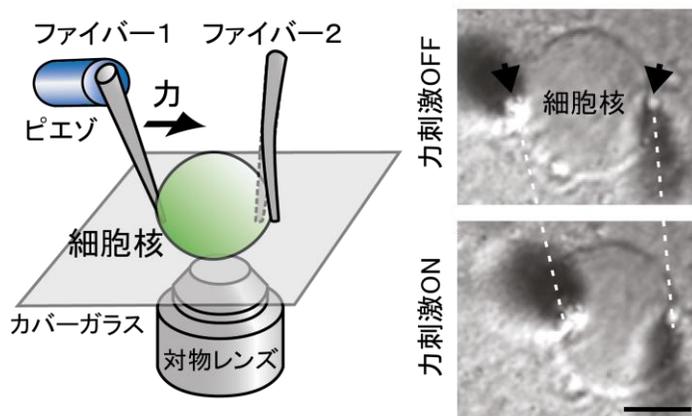


図1 細胞核のマイクロメカニクスを解析するための顕微解析装置。2本の微小ガラスファイバーを用いて単一の核を捕捉し、さまざまな大きさや方向で力を作用させたときに生じる核の変形応答を時空間的に解析することができる。右の写真は、この装置を用いて核に力のストレス刺激を与えている様子を捉えたもの。ファイバー先端(黒矢印)の動きを破線で示す。スケールバーは10ミクロン。