

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ「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」

(英語) Elucidation of Mechanobiological Mechanisms and Their Application to the Development of Innovative Medical Instruments and Technologies

研究開発課題名 : (日本語) 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

(英語) Nuclear micromechanics and mechanisms of mechano-transduction

研究開発担当者 (日本語) 国立遺伝学研究所 新分野創造センター 准教授 島本勇太

所属 役職 氏名 : (英語) Yuta Shimamoto, Center for Frontier Research, National Institute of Genetics

実施期間 : 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語)

開発課題名 : (英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名 : (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

細胞は、収縮や遊走などさまざまな生命活動において力学的なストレスを享受している。細胞内の核はこれらの力に対抗してその構造・機能的インテグリティを保つ必要があるが、核の機械応答特性と背後の分子メカニズムはほとんど分かっていなかった。本研究開発では、研究代表者が開発した微小力学操作顕微鏡を用いて、ヒト培養細胞から単離した核に制御された力を付与することでその変形応答を定量的に解析した。さらに生化学の知見に基づいた分子摂動実験を組み合わせることで、環境のマグネシウム濃度、DNAの切断、ヒストンN末のアセチル化など、核内クロマチンの高次構造形成に関与する因子が核の硬さ制御に主要な役割を担っていることを明らかにした。一方、クロマチンに与えた摂動は、DNA結合タンパク質や核の構造因子であるラミンの組成にはほとんど影響を与えないことがわかった。またこれと並行して、生細胞内における核の力学操作を実現し、核物性の変化を *in situ* で検証することに成功した。これらの結果にもとづいて、核の力学応答を記述する機械モデルを提案した。この成果は、国立遺伝学研究所・生体高分子研究室（前島一博教授）との共同研究によって得られたものである。

Cells experience significant mechanical stress during contraction, migration, and many other biological processes. The nuclei inside them must maintain their structural and functional stability in the face of these forces, but the underlying physical and molecular mechanisms remain largely unknown. Using microneedle-based micromanipulation with a series of biochemical perturbations, we found that the mechanical rigidity of nuclei depends on the continuity of nucleosomal fibers and interactions between nucleosomes. Disrupting these chromatin features by varying cation concentration, acetylating histone tails, or digesting linker DNA resulted in loss of nuclear rigidity. On the other hand, the composition of key chromatin assembly factors, including cohesin, condensin, and CTCF, and a major nuclear envelope protein, lamin, were largely unaffected. Together with *in situ* measurement and a simple mechanical model, our findings reveal the chromatin's mechanical function that regulates nuclear mechanical response.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 1件）

1. Yuta Shimamoto, Sachiko Tamura, Hiroshi Masumoto, and Kazuhiro Maeshima. Nucleosome-nucleosome interactions via histone tails and linker DNA regulate nuclear rigidity. *Molecular Biology of the Cell* (in press)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 島本勇太「クロマチン脱凝集が細胞核の力学特性に与える効果」日本機械学会バイオエンジニアリング講演会（名古屋）、2017年1月19日【口頭発表（招待講演）】【国内】

2. Yuta Shimamoto, Sachiko Tamura, Kazuhiro Maeshima. Nucleosome-nucleosome interactions via histone tails and linker DNA regulated nuclear rigidity. American Society for Cell Biology Annual Meeting, San Francisco, Dec 6, 2016 【口頭発表（公募採択）】【国外】

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 島本勇太、日大三島高校見学会、国立遺伝学研究所（三島）、2017年1月17日【国内】
2. 島本勇太、遺伝研公開講演会、一橋講堂（東京）、2016年10月29日【国内】
3. 島本勇太、新分野創造センター創立10周年記念シンポジウム、東京大学小柴ホール（東京）、2016年8月29日【国内】

(4) 特許出願

該当なし