

令和元年5月30日現在

機関番号：82401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H07365

研究課題名（和文）高強度THz光照射による生体高分子の制御

研究課題名（英文）The regulation of biopolymer using intense THz wave irradiation

研究代表者

山崎 祥他（Yamazaki, Shota）

国立研究開発法人理化学研究所・光量子工学研究センター・基礎科学特別研究員

研究者番号：50798345

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ジャイロトロンを光源とした高強度テラヘルツ（THz）光の照射により水溶液中のアクチン繊維形成が促進されることを見出した。THz光はその周波数が高分子の分子間結合に相当するため、高強度照射により高分子の高次構造変換を誘起できると考えられているが、これまで生体内に存在する高分子への影響は明らかになっていない。本研究はTHz光がアクチン繊維など生体内高分子の人為的制御に利用できる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子間振動や格子振動を励起可能な高出力THz光源は存在するが、THz光照射による細胞内のタンパク質高次構造操作や機能制御を目的とした研究は行われていない。本研究ではTHz光照射によりタンパク質の構造変化を誘起可能であることを明らかにした。アクチンは細胞の遊走、増殖、分裂など様々な生命現象に関わる。そのため、THz光によるアクチン繊維の操作は将来的な新しい細胞機能制御手法の創出に繋がること期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this project, we showed that intense Terahertz (THz) irradiation generated by Gyrotron induces actin filamentation in the bulk water. THz frequency is correspond to the intermolecular bonds of macromolecule and it is considered that intense THz exposure induces morphological change of polymers. By using purified actin protein, we identified THz irradiation can change biopolymer morphology and this result showed a possibility that THz irradiation is useful for artificial regulation of biopolymers including actin.

研究分野：分子生物学

キーワード：テラヘルツ 生体高分子 アクチン

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

DNA はヒストンに巻付いたクロマチンとして細胞核に収納されており、クロマチンの構造や核内の配置がエピジェネティクス制御に重要な役割を果たす。細胞核において、発現が抑制された遺伝子領域にはヒストンが導入されたヘテロクロマチン構造が形成される。一方で、発現の活性化した領域ではヒストンが除去されたユークロマチン構造を観察することができる。しかし、クロマチン構造を制御する分子機構の理解や制御技術の開発は遅れている。研究代表者はこれまで、クロマチン構造の新規制御因子として細胞核に存在するアクチンタンパク質に注目し、研究を行ってきた。アクチンは重合し繊維化する性質を持つが、研究代表者は薬剤処理および外来遺伝子の導入により、細胞核で人為的に形成誘導したアクチン繊維がクロマチン構造を変換し、さらに多能性幹細胞の樹立に必須である初期化遺伝子の発現を誘導することを明らかにした (Biosci Biotechnol Biochem, 2015; Genom Data, 2015; Histochem Cell Biol, 2016)。近年、クロマチン構造は繊維化していない単量体アクチンを必須構成因子とする複数のクロマチン構造変換複合体(クロマチンリモデリング複合体)によって制御されることも知られている (Nucleus, 2011)。さらに、ガン細胞ではクロマチンリモデリング複合体の過剰発現により、ガン遺伝子を含む領域のユークロマチン化、ガン抑制遺伝子領域のヘテロクロマチン化が起きることも報告されている (Genes Dev, 2016)。これらの背景から、細胞核のアクチンやクロマチン構造の制御技術は、多能性幹細胞の樹立やガンの抑制など、医療分野への応用が期待される (図 1)。しかし、アクチンは細胞増殖や分裂にも寄与することから、研究代表者がこれまで樹立した薬剤処理や外来遺伝子の導入による、不可逆的なアクチン繊維の形成誘導では高い細胞毒性が問題となった。そこでより細胞毒性が低いクロマチン構造の変換技術として、高分子構造形成を誘導する高強度テラヘルツ (THz) 光に注目し研究を開始した。

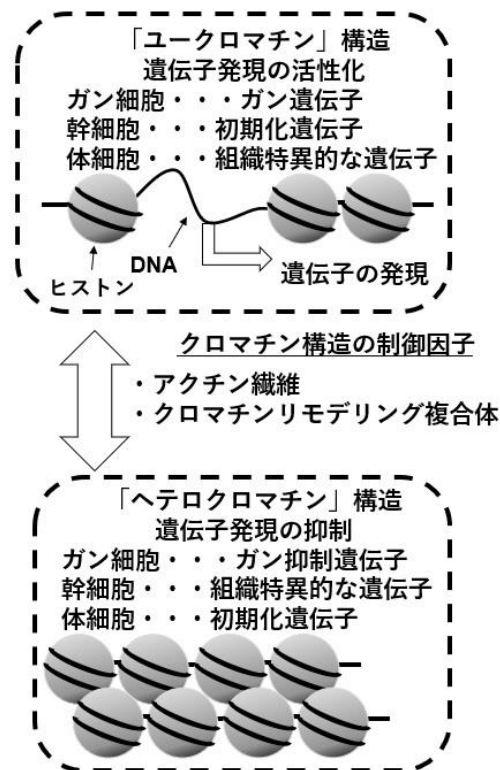


図1、クロマチン構造変換による遺伝子発現の制御機構

2. 研究の目的

THz 波の周波数帯は、タンパク質や DNA の分子間振動と一致し、さらに高い物質透過性を持つことから、X 線に代わる安全な非破壊検査用光源として生体イメージングへの応用が期待されている (図 2)。また、THz 波の光子エネルギーは紫外・可視光と比べて非常に弱く、分子の多光子吸収によるイオン化を抑えることができるため、高強度な THz 波による共鳴により、分子を変性することなく高次構造のみ変換できると考えられている (Sci Rep, 2016)。この背景から、高強度 THz 波の照射により、細胞毒性を与えることなく、アクチン繊維を制御できる可能性がある。そこで本研究では、アクチン繊維をターゲットとした、高強度 THz 波の照射影響解析を目的とした。

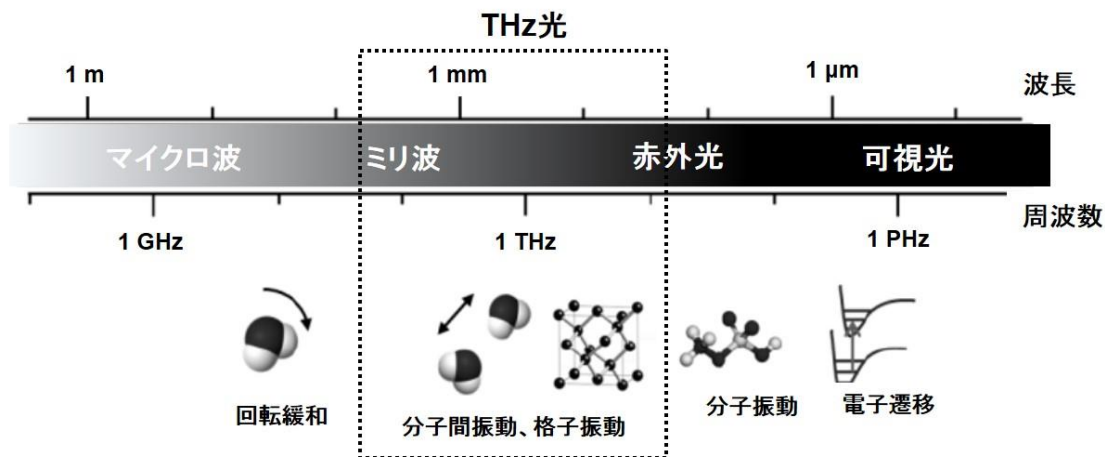


図2、光の周波数帯と吸収

3. 研究の方法

本研究では、生体から精製した後も高分子(繊維)構造を形成可能である精製アクチンを用いて、THz 波照射の影響を解明した。THz 波の光源には福井大学のジャイロトロン(0.5THz, 0.6 mW/cm²)を利用した。精製アクチンは水溶液中で単量体として存在するが、Mg²⁺や Ca²⁺のような塩を加えることで繊維化を誘導することができる。また、精製アクチンの一部を蛍光物質であるピレン標識することで、繊維化に伴うピレン蛍光の増強から、繊維の伸長情報を得ることができる。この精製タンパク質を使用し、アクチンの繊維形成に THz 照射が及ぼす影響を解析した。

4. 研究成果

アクチンは単量体と重合した繊維の二つの形態を持つ。細胞から精製したアクチンを用いて繊維の形成過程を観察したところ、高強度 THz 波(周波数 0.5THz)を照射することで繊維形成率が 3.5 倍に増加することを明らかにした(Sci Rep, 2018)。THz 波を照射したアクチン繊維の構造は非照射と同様に直線状の形状を示し、高強度 THz 波の照射がタンパク質の変性や凝集を誘起しない事も確認した(図3)。

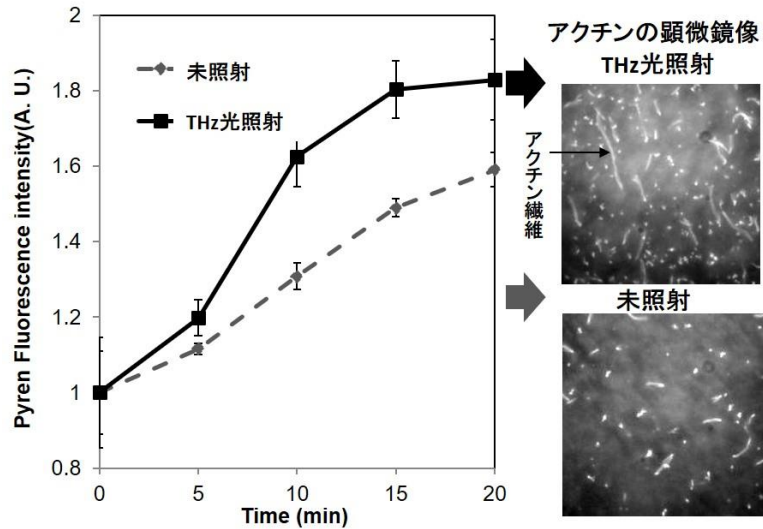


図3、THz光照射によるアクチン重合核・繊維形成の促進

これまで分子間振動や格子振動を励起可能な高出力 THz 波光源は存在するが、THz 波照射による細胞内のタンパク質高次構造操作や機能制御を目的とした研究は行われていない。そのため、本研究成果であるアクチン繊維の制御は、将来的な THz 波による生命現象制御の基盤となることが期待される。

近年、再生医療を目的とした多能性幹細胞の作製に関する研究進展が著しいが、その樹立効率の低さや細胞のガン化など、多くの課題が残されている。研究代表者はこれまで、体細胞核におけるアクチン繊維の形成誘導により、iPS 細胞や ES 細胞に並ぶ新たな多能性幹細胞樹立の可能性を見出している。しかし、従来の薬剤処理や外来遺伝子の導入法では、細胞核のアクチンのみ繊維化することは不可能であり、細胞質の過度なアクチン繊維形成による細胞毒性が問題となった。本研究では、未開拓光領域である THz 波を世界に先駆けて生体分子制御技術として利用し、アクチン繊維を安全に制御する可能性を示した(図4)。この結果は、アクチン繊維をターゲットとした新規多能性細胞の樹立やガンの抑制など、医療応用技術開発のための基礎的知見となり、農・医・工学分野において THz 波を利用した世界の先駆けとなる研究であると考えられる。

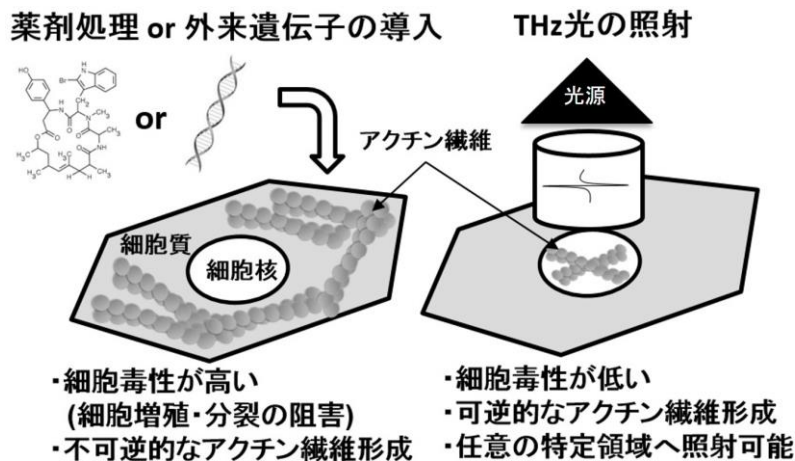


図4、従来法によるアクチン繊維の形成誘導とTHz光照射の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 1 件）

① Yamazaki S, Harata M, Idehara T, Konagaya K, Yokoyama G, Hoshina H, Ogawa Y, Actin polymerization is activated by terahertz irradiation, Sci Rep, 8: 9990, 2018. 査読有 DOI: 10.1038/s41598-018-28245-9.

〔学会発表〕（計 4 件）

① 山崎祥他、テラヘルツ光による生体高分子操作の可能性探索、日本生化学会東北支部 第84回例会、2018

② Shota Yamazaki, Roles of nuclear filamentous-actin in transcriptional regulation, 22nd INTERNATIONAL CHROMOSOME CONFERENCE, 2018.

③ Shota Yamazaki, Terahertz irradiation enhances actin polymerization, 43rd International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (IRMMW THz-2018), 2018

④ 山崎祥他、テラヘルツ光照射を利用したライフサイエンスへのアプローチ、テラヘルツビジネスメーカー、2018

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.riken.jp/lab-www/THz-img/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。