

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06482

研究課題名（和文）分裂期染色体形成ダイナミクスの理論的解明

研究課題名（英文）Theoretical study for mitotic chromosome assembly

研究代表者

境 祐二（Sakai, Yuji）

京都大学・医生物学研究所・特定准教授

研究者番号：70631779

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、数理モデルによるシミュレーションとクロマチンの一分子計測を組み合わせることにより、コンデンシンがどのようにクロマチンダイナミクスを制御しているのかを定量的に解明することが目的である。

数理モデルを用い、棒状染色体のクロマチン動態を計算した。その結果、コンデンシンが形成したクロマチンループを束ねることで、クロマチンの動きは束縛され動きが遅くなることがわかった。さらに、棒状染色体内部のコンデンシン軸中心付近のクロマチンの動きは大幅に抑えられるのに対し、軸から離れた棒状染色体表面付近のクロマチンの動きは早くなっていることを示した。この結果は、一分子計測結果とよく一致した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、一分子計測と数理モデルシミュレーションを組み合わせることで、分裂期染色体内におけるクロマチン動態を定量化し理解した。分裂期染色体において、コンデンシンがクロマチンループを形成し束ねることで染色体内部のクロマチン動態を制御していることを示唆する。我々の結果は、分裂期染色体のクロマチン構造やクロマチン動態について新たな知見を与え、染色体形成過程を理解する上で有意義になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to quantitatively elucidate how condensin regulates chromatin dynamics by combining mathematical model simulations and single molecule measurements of chromatin.

Using a mathematical model, we calculated the chromatin dynamics of rod-shaped chromosomes. The results showed that condensin binds chromatin loops formed by condensin, which constrains chromatin movement and slows it down. Furthermore, we showed that the movement of chromatin near the center of the condensin axis inside the rod chromosome is greatly suppressed, whereas the movement of chromatin near the surface of the rod chromosome, away from the axis, is accelerated. This result is in good agreement with the results of single molecule measurements.

研究分野：生物物理学

キーワード：生物物理学 数理生物学 細胞生物学 ソフトマター 数理モデリング 分子シミュレーション 一分子計測 クロマチン

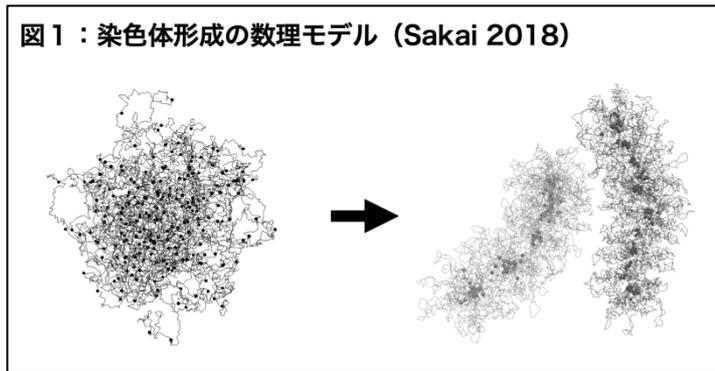
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

間期において核内に広がっていた染色体は、分裂期になると棒状に凝縮し、互いに分離する。この分裂期における染色体形成のダイナミクスはコンデンシンが重要な働きをしている。近年の計測技術の進展により、これらコンデンシンの機能の理解が進んでおり、コンデンシンはクロマチン上にループを形成し束ねることで、クロマチンを凝縮させるモデルが提案されている。また、Hi-C解析によりクロマチン上のコンタクトしている領域がわかるようになり、分裂期における染色体の詳細な構造が得られつつある。しかし、染色体は長大で複雑であるため、コンデンシンがどのようにクロマチンのダイナミクスを制御しているのかはほとんどわかっていない。

報告者は、コンデンシンの機能と分裂期染色体のダイナミクスとの関係について数理手法を用いて解析している (Sakai et al. 2018、図1)。報告者が開発してきた染色体の数理モデルを分裂期におけるクロマチン動態に応用することで、コンデンシンがどのようにクロマチンダイナミクスを制御しているのかを解明する。

図1：染色体形成の数理モデル (Sakai 2018)



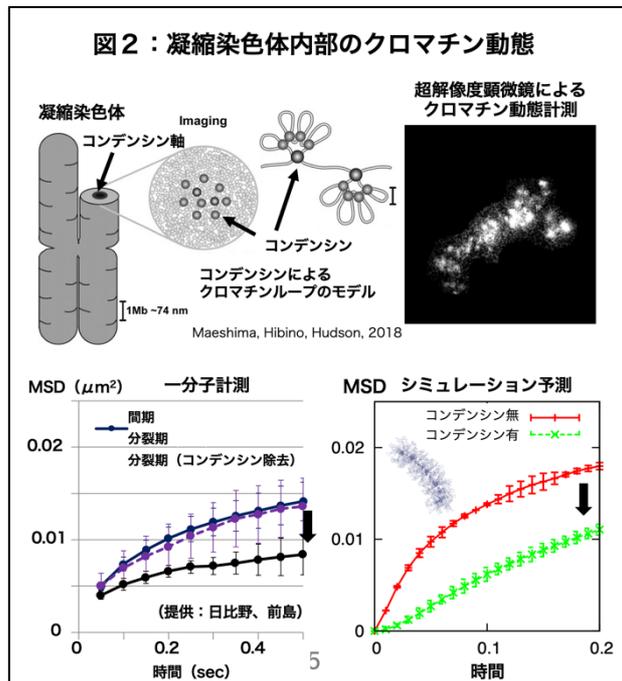
### 2. 研究の目的

本研究では、数理モデルによるシミュレーションとクロマチンの一分子計測を組み合わせることにより、コンデンシンがどのようにクロマチンのダイナミクスを制御しているのかを定量的に解明することを目指す。実験研究者と協力し、得られた結果を互いにフィードバックすることにより、染色体形成機構のより深い理解を目指す。

### 3. 研究の方法

コンデンシンがクロマチン・ループを静的につなぎとめることで、棒状の凝縮染色体が形成されるモデルが提案されている。一方で、コンデンシンがモーター活性を持つことが示され、クロマチンを動的に制御する可能性が示唆されている。凝縮染色体内のクロマチンはどのくらい動的なのだろうか。クロマチンの動態はコンデンシンによる制御を受けているのだろうか。この疑問を解明するために、遺伝学研究所の前島一博氏、日比野佳代氏と共同研究を行い、超解像顕微鏡によるクロマチン動態解析と数理モデルによるシミュレーション解析を組み合わせた研究を行う。

図2：凝縮染色体内部のクロマチン動態



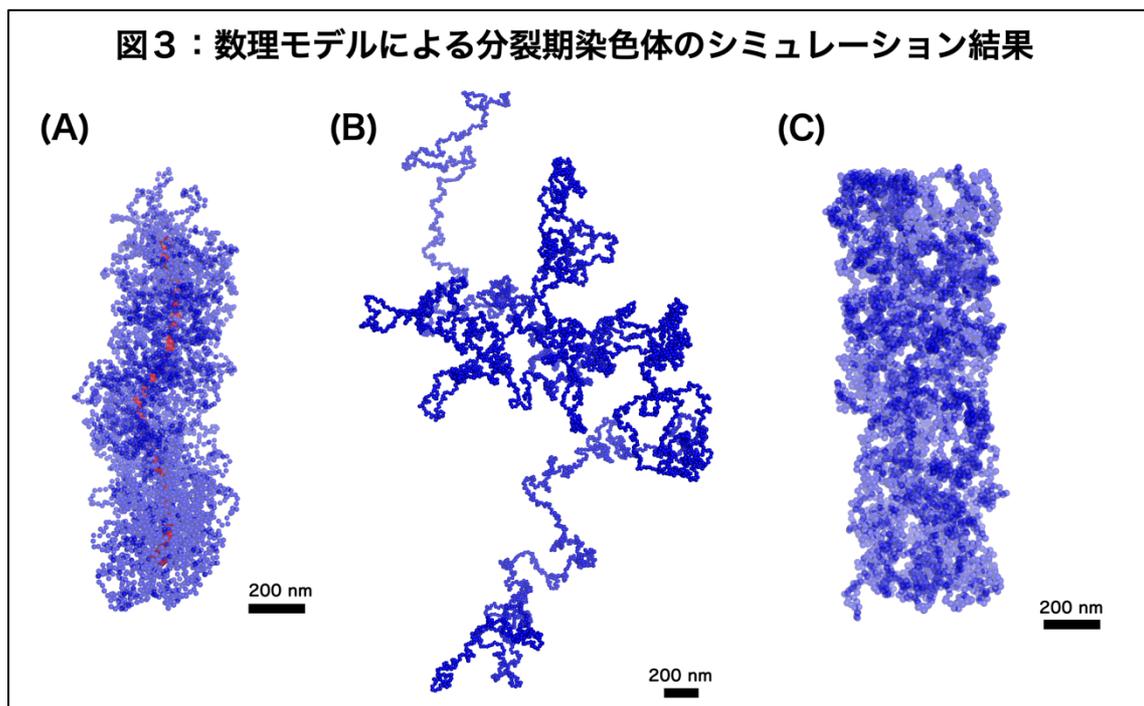
まず、超解像蛍光顕微鏡を用い、細胞内のクロマチンの動きを統計的に分析する。凝縮染色体内のクロマチン動態がコンデンシン除去によって変化するのか、染色体軸中心と周辺部においてクロマチン動態が変化するのかを定量化する。次に、数理モデルとシミュレーションを用いて実験で得られたクロマチンの動態変化が何に起因するのか解明する。

#### 4. 研究成果

共同研究者の前島一博氏、日比野佳代氏の一分子計測により、分裂期染色体における局所的なクロマチン動態は、間期に比べ大幅に減少していることが示された。報告者が開発した数理モデルを用い、棒状染色体のクロマチン動態を計算した（図3）。その結果、コンデンシンが形成したクロマチンループを束ねることで、クロマチンの動きは束縛され動きが遅くなることがわかった（図3A）。実際、棒状染色体内部のコンデンシン軸中心付近のクロマチンの動きは大幅に抑えられるのに対し、軸から離れた棒状染色体表面付近のクロマチンの動きは早くなっていることを示した。この結果は、一分子計測によるクロマチン動態の計測結果とよく一致した。

さらに、形成された棒状染色体からコンデンシンを除去した計算を行ったところ、棒状染色体は数分で崩壊し、染色体は膨潤な形態になった（図3B）。それは、コンデンシンを除去することで、クロマチンループが崩壊し、染色体全体が緩んだためである。その結果、拘束がなくなったクロマチンの動きは極度に上昇した。この結果は、オーキシソグロン法を用いた分裂期染色体からコンデンシンを除去した実験結果と矛盾する。実験では、コンデンシンを除去しても染色体は膨潤せず、クロマチンの動きも抑えられたままであった。この結果は、分裂期染色体はコンデンシン以外にその形態を維持する機構があり、それが働いているために染色体は崩壊せず、クロマチンの動きも抑えられていることを示唆している。この効果を数理モデルに組み込み、クロマチンの動きを解析した。コンデンシン以外に染色体の形態を維持する機構として、染色体全体を円筒に閉じ込めた上でシミュレーションした結果、染色体の形態は維持され、クロマチンの動きも抑えられたままであった（図3C）。

以上の結果について、論文としてまとめ投稿予定である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sakai Yuji, Takahashi Satoru, Koyama-Honda Ikuko, Saito Chieko, Mizushima Noboru	4. 巻 500884
2. 論文標題 Experimental determination and mathematical modeling of standard shapes of forming autophagosomes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2022.07.20.500884	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 境祐二	4. 巻 54(11)
2. 論文標題 分裂期染色体形成ダイナミクスの理論的解明	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 月刊 細胞	6. 最初と最後の頁 642-645
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 境祐二	4. 巻 6(12)
2. 論文標題 染色体形成ダイナミクスの数理モデリング	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 1170-1175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 SAKAI Yuji	4. 巻 62
2. 論文標題 Mathematical Model of Membrane Deformation Dynamics in Autophagosome Formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Seibutsu Butsuri	6. 最初と最後の頁 50~52
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2142/biophys.62.50	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Yuji、Koyama-Honda Ikuko、Tachikawa Masashi、Knorr Roland L.、Mizushima Noboru	4. 巻 23
2. 論文標題 Modeling Membrane Morphological Change during Autophagosome Formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101466 ~ 101466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101466	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Yuji Sakai
2. 発表標題 Modeling Membrane Morphological Change during Autophagosome Formation
3. 学会等名 iTHEMS Biology Seminar
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 境祐二、高橋暁、小山-本田郁子、齊藤知恵子、水島昇
2. 発表標題 オートファゴソーム形成における 隔離膜形態の標準化と数理モデル
3. 学会等名 オートファジー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 境祐二
2. 発表標題 オートファゴソーム形成の膜物理
3. 学会等名 ERATO シンポジウム「形の細胞生物学：理論と実験で迫る」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 境祐二
2. 発表標題 オートファゴソーム形成の膜変形ダイナミクスの数理モデル
3. 学会等名 京都大学ウイルス再生医科学研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 境祐二、本田 郁子、立川 正志、Roland Knorr、水島 昇
2. 発表標題 オートファゴソーム形成における膜動態のモデリング
3. 学会等名 第20回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 境祐二、本田郁子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 5
3. 書名 医学のあゆみ 272巻9号「オートファゴソーム形成の物理モデル」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>オートファゴソーム形成の膜変形ダイナミクスの数理モデル  <a href="https://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20200904.pdf">https://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20200904.pdf</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ドイツ	Max Planck Institute			
イスラエル	Tel Aviv University			