



コンデンシンはリンカーヒストンと競合してヘテロな DNA 構造を形成する

～分裂期染色体形成の生物物理の解明に期待～

ポイント

- ・絡み合った DNA が非一様（ヘテロ）な表面を形成する原因を解析する熱力学モデルを構築。
- ・コンデンシンとリンカーヒストンの競合が DNA ゲルの表面で相分離を誘起。
- ・分裂期染色体の形成機構の理解の進展に期待。

概要

北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）の山本哲也特任准教授と理化学研究所開拓研究所の新富圭史専任研究員、平野達也主任研究員らの研究グループは、ソフトマター物理学と生化学の融合研究によって、分裂期染色体^{*1}の形成プロセスを妨げた際に出現する奇妙な形状の DNA 構造が作られるしくみを説明する物理理論の構築に成功しました。

細胞が分裂する直前（分裂期）には、ゲノム DNA が折りたたまれ、分裂期染色体と呼ばれる棒状の構造が形成されます。コンデンシン^{*2}と呼ばれるタンパク質複合体は、染色体形成に不可欠な因子として同定され、近年では DNA ループを形成する活性を持つことが明らかにされています。しかし、細胞内で、コンデンシンが、どのように他の染色体構成タンパク質と協調し、染色体形成を促進するかについては十分に理解されていません。新富と平野は、カエル卵抽出液を用いて、精子由来の DNA を分裂期染色体へ変換する実験系を駆使し、染色体形成を生化学的視点から研究してきました。その過程で、染色体の基本構造であるヌクレオソーム^{*3}が作られず、さらに、DNA の絡まりが解消されない条件で、「スパークラー」と呼ばれる奇妙な形状の構造が形成されることを発見しました。スパークラーは、DNA が凝集したコアから放射状に複数の突起が伸びた形状をしており、突起の先端ではコンデンシンが集中し、その他の領域にはリンカーヒストン^{*4}が高濃度で存在しています。この観察から、これらのタンパク質の競合がスパークラー形成に重要な役割を果たすと考えられました。

本研究では、コンデンシンとリンカーヒストンの競合に注目し、スパークラー形成を説明するための熱力学モデルを構築しました。その結果、コンデンシンが形成する DNA ループは、コンデンシンの濃度が高い領域とリンカーヒストンの濃度が高い領域に分かれる（相分離する）ことが分かりました。さらに、リンカーヒストン濃度が高いループは不安定であるために消失する一方、コンデンシン濃度が高いループは残留することが示されました。このように形成された絡み合った DNA の非一様（ヘテロ）な表面構造がスパークラーの形成の原因となることを示唆するものです。

なお、本研究成果は、2025 年 9 月 25 日（木）公開の *Biophysical Journal* 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

分裂期における染色体形成は、細胞分裂に際して娘細胞に遺伝情報を正確に分配するために不可欠なプロセスです。コンデンシンと呼ばれるタンパク質複合体は、分裂期染色体を構成する主要な成分であり、染色体の形成に不可欠であることが明らかにされています。また、近年、理論的研究及び、一分子観察実験により、コンデンシンが DNA を押し出してループを形成すること（ループ押し出し^{*5}）が染色体形成の最も基本的な反応であるというモデルが有力視されています。しかし、細胞内でコンデンシンが、どのように他の染色体構成タンパク質と協調し、分裂期染色体を形成するかについては十分に理解されていません。

これまで、平野が率いるグループは、カエル卵抽出液中を用いて精子由来の DNA を染色体へと変換する実験系（無細胞系）を駆使し、染色体形成のメカニズムに関する生化学的研究分野をリードしてきました。その研究の中で、染色体の基本構造単位であるヌクレオソームが形成できない条件でも、コンデンシンの働きによって棒状の染色体が作られることを明らかにしました（Shintomi et al, 2017, *Science*）。さらに、この条件から、DNA の絡まりを解消するトポイソメラーゼ II（トポ II）^{*6}をなくすと DNA が凝集したコアから複数の突起が放射状に伸びる、これまでに報告されたことない奇妙な形状の構造が形成されることを発見しました。その形が線香花火に似ていることから「スパークラー（sparkler）」と名付けました（図 1a）（Shintomi & Hirano, 2021, *Nat Commun*）。顕微鏡観察の結果、突起の先端部分ではコンデンシンが高濃度に存在するのに対し、その他の領域ではリンカーヒストンが優勢に存在しており、両者が競合して DNA に結合する可能性が示唆されました。特殊な実験条件下のみで形成されるスパークラーは、細胞内でコンデンシンとリンカーヒストンが、どのように相互作用し、染色体形成に寄与するかを紐解くための重要な手掛かりを与えると考えられます。

ソフトマター物理学の視点では、DNA は高分子の一つとして扱われ、その自己組織化によって形成される様々な構造が研究されてきました。スパークラーのコアで見られる DNA の凝集は、リンカーヒストンと DNA との多価的な相互作用に起因すると考えられますが、この性質は「表面張力」という物理量によって表すことができます。例えば、シャボン玉では、一様な表面張力が働くために、表面積を最小にする球形が安定な形状となることが知られています。一方、スパークラーでは、突起の先端のみでコンデンシンが集中し、その他の領域ではコンデンシンが少ないという非一様な分布が観察されました。これは、非一様な表面張力が加わっており、それが突起形成の主要な要因となることを示唆しています。

では、なぜスパークラーが形成される条件では、非一様な表面が形成されるのでしょうか？本研究では、この興味深い問いに対し、ソフトマター物理学者である北海道大学の山本特任准教授と分子生物学者・生化学者である理化学研究所の新富専任研究員、平野主任研究員がタッグを組み、その解明に挑戦しました。

【研究手法】

スパークラーが形成される過程では、DNA とコンデンシン濃度の低い中央領域と両者の濃度が高い周辺領域の二層からなる中間構造が形成されます（図 1b）。この観察に着目して、スパークラー形成の熱力学モデルの構築を試みました。トポ II が働かないことと、精子由来の DNA が十分に長いことを考慮すると、中央領域を DNA が絡み合った「高分子ゲル」と見なすことができます。また、周辺領域をループ押し出しによって形成された DNA ループの集まり「高分子ブラシ」と見なすことができます。さらに、コンデンシンによるループ押し出しとリンカーヒストンと DNA の相互作用を考慮に入れ、熱力学的に最も安定な構造、すなわち、自由エネルギーが最小になる構造を解析しました。

【研究成果】

スパークラーの中央と周辺領域の界面付近に存在するコンデンシンは、ループ押し出しによって、DNA を中央領域から周辺領域へと送り出します。このとき、中央領域の DNA には張力が働き、その力を緩和するために中央領域が収縮していきます。その結果、DNA ループの同士の間隔が狭まり、周辺領域における DNA の濃度が高くなります。一方、リンカーヒストンは、DNA の濃度が高い領域に集まる性質があります。これらの条件を考慮すると、DNA の濃度がある閾値を超えたとき、周辺領域は「コンデンシンの濃度が高く、リンカーヒストンの濃度が低い領域」と「リンカーヒストンの濃度が高く、コンデンシン濃度が低い領域」に分かれること、すなわち、相分離が起こることが分かりました（図 1b）。さらに、DNA ループが安定に存在するには、コンデンシンが継続的に DNA へ結合し、DNA を押し出す必要があります。しかし、リンカーヒストン濃度が高い領域ではコンデンシンの DNA への結合が妨げられるため、ループは不安定になり、張力によって DNA は中央領域へ引き込まれてしまいます。その結果、コンデンシン濃度の高い DNA ループだけが残し、ゲルの表面が非一様（ヘテロ）な構造になることが明らかになりました（図 1b）。

この理論的解析によって、コンデンシンとリンカーヒストンの競合による周辺領域の相分離こそが、スパークラーが形成される際に重要な絡み合った DNA のヘテロな表面構造を生み出す要因であることが示されました。また、この結果は、実際の細胞における分裂期染色体でも、リンカーヒストンがコンデンシンによる DNA ループの安定性を制御する役割を担っている可能性を示唆しています。

【今後への期待】

これまでの生化学的研究によって、主要な染色体構成タンパク質であるコンデンシン、トポ II、コアヒストン、リンカーヒストンは、互いに影響を及ぼしあうことが明らかになってきました。今後は、これらの知見を熱力学的視点からより詳しく検討することも可能になると考えられます。例えば、水分子が集合すると、固相（氷）、液相（水）、気相（水蒸気）の 3 相を形成します。どの相が安定であるかは温度や圧力によって決まりますが、熱力学では、その関係を示した「相図（状態図）」を調べることによって、系の性質を明らかにするアプローチがしばしば取られます。相図は、水のような基本的な物質の 3 態だけでなく、磁石や超電導などの物質を理解するためにも役立っています。同様に、染色体を構成するタンパク質の働きに関する相図として示すことができれば、分裂期染色体の形成メカニズムをより広い視点から明らかにできると考えられます。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費（JP20H05934、JP24K06969、JP23K23815、JP20H05938）の助成を受けて実施されました。

論文情報

論文名 Reorganization of DNA loops by competition between condensin I and a linker histone
(コンデンシンIとリンカーヒストンの競合によるDNAループ構造の再構築)
著者名 山本哲也¹、新富圭史²、平野達也² (¹北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点、²理化学研究所)
雑誌名 Biophysical Journal (生物物理学の専門誌)
DOI 10.1016/j.bpj.2025.09.002
公表日 2025年9月25日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)

特任准教授 山本哲也 (やまもとてつや)

T E L 011-706-9665 メール tyamamoto@icredd.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/yamamoto-tetsuya>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

理化学研究所広報部報道担当 (〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1)

T E L 050-3495-0247 メール ex-press@ml.riken.jp

【参考図】

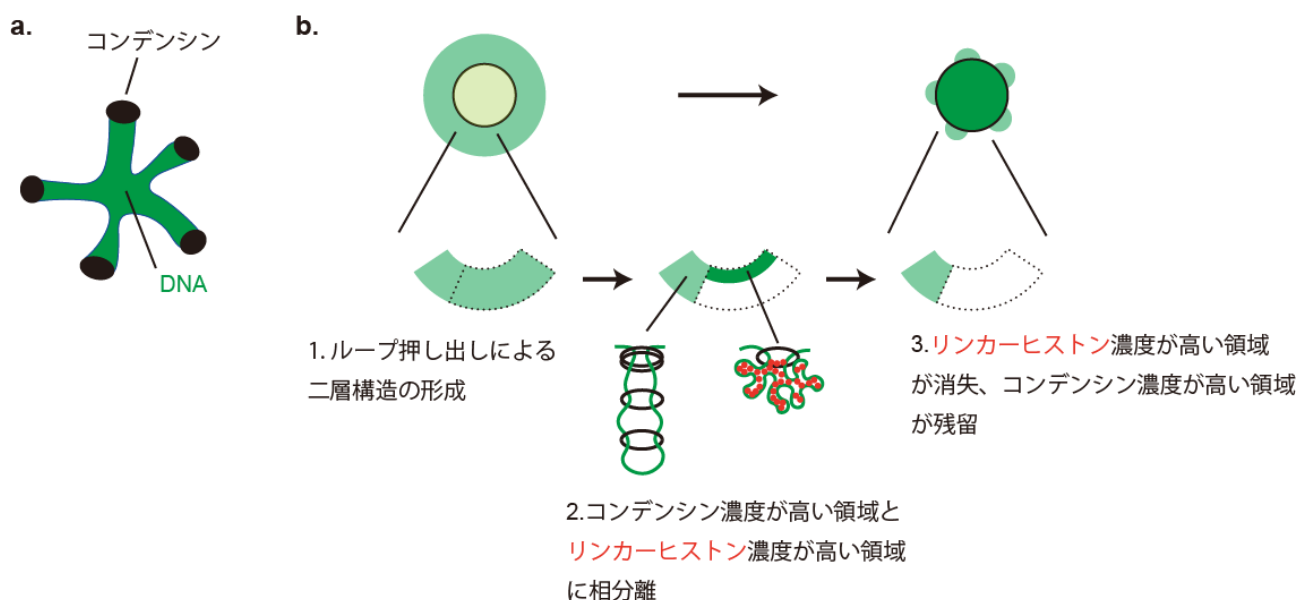


図 1. a.スパークラーの概図、b.本研究で明らかにした DNA ゲル表面の非一様化のしくみ機構。

【用語解説】

- *1 分裂期染色体 … 細胞分裂が起こる直前（分裂期）に形成される、DNA とタンパク質からなる超分子構造。DNA 親和性の色素で染色すると、棒状の構造として光学顕微鏡下で観察される。
- *2 コンデンシン … 分裂期染色体の形成に重要な役割を果たす、リング状のタンパク質複合体。1994 年に平野によってカエル卵から初めて同定された。その後の研究で、真核生物の染色体形成に不可欠であること、多くの生物でサブユニット構成の異なるコンデンシン I と II が存在することが示されている。
- *3 ヌクレオソーム … 塩基性タンパク質であるコアヒストン H2A、H2B、H3、H4 それぞれ 2 分子ずつからなる 8 量体に、DNA が巻き付いた複合体。真核生物のクロマチンの基本構造単位である。
- *4 リンカーヒストン … ヌクレオソームの間のリンカー DNA に結合する塩基性タンパク質。コアヒストンと共にクロマチンの基本構造形成に寄与する。
- *5 ループ押し出し … コンデンシンが ATP の加水分解によるエネルギーを利用し、DNA を押し出し、ループを作ること。近年の研究方向により、ループ押し出しが染色体形成の最も基本的な反応であるというモデルが有力視されている。
- *6 トポイソメラーゼ II … 二本鎖 DNA の切断と再結合を触媒し、DNA の絡まりとねじれを調節する酵素。コンデンシンと共に、分裂期染色体を構成する主要なタンパク質として知られている。

【WPI-ICReDD について】

ICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery、アイクレッド) は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)」に採択され、2018 年 10 月に本学に設置されました。WPI の目的は、高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり、ICReDD は国内にある 18 の研究拠点の一つです。

ICReDD では、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の三つの学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。

