

ヘテロクロマチンによる 核のかたちの維持機能を解明

ヘテロクロマチンの構造的基盤としてのあらたな役割

【本件のポイント】

- 心臓の拍動に耐えて心筋細胞が核のかたちを維持する機構が明らかに
- ヘテロクロマチンの新たな物理的役割を解明
- 老化予防や心血管疾患の新規治療につながる可能性

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）医学部薬理学講座（主任教授・中邨智之）平井希俊講師らの研究チームは、これまで主に遺伝子発現制御に関わると考えられてきたヘテロクロマチン（DNA とタンパク質（ヒストン）の複合体であるクロマチンが凝集したもの）が、心臓の心筋細胞で核のかたちを物理的に維持する役割を持つことを明らかにしました。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が『Cell Reports』（IF：7.5）に12月9日（月）付で掲載されました。

■ 書誌情報

掲 載 誌	『Cell Reports』 https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.115048
論文タイトル	Spatial organizations of heterochromatin underpin nuclear structural integrity of ventricular cardiomyocytes against mechanical stress
筆 者	Keita Fujiwara, Tadashi Inoue, Aya Kimoto, Jiang Zixian, Keizo Tokuhira, Yoshiki Yasukochi, Tomoya O Akama, Chen-Leng Cai, Ichiro Shiojima, Hiroshi Kimura, Shige H Yoshimura, Tomoyuki Nakamura, Maretoshi Hirai

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別添資料

<本研究の背景>

心臓の心筋細胞は生まれてすぐに細胞周期を休止し、その後増えることはありません。そのためヒトでは100年以上もの間、生まれた時の心筋細胞が入れ替わることなく一生使われます。したがって心筋梗塞などの心血管疾患を発症してひとたび心筋細胞が失われてしまうと、回復することなく心不全に陥ります。この心筋細胞では司令塔である核が、緻密に遺伝子発現を制御することにより細胞の機能をつねにコントロールしています。ところがこの心筋細胞の核は、心臓の拍動によって常に激しく揺さぶられ、大きなメカニカルストレス（物理的な刺激）にさらされています。このメカニカルストレスのなか、どのように心筋細胞の核はそのかたちを維持し、緻密に遺伝子の発現を制御しているのか、これまで大きな謎でした。

<本研究の概要>

本研究チームはまず、マウスの心臓切片の核染色により、心筋細胞の核で明確に認識できるヘテロクロマチンが非常に特徴的な分布をとっていることを見出しました。この特徴的な空間分布をここでSpatial Organization of Heterochromatin (SOH)と名付けました。そしてマウスの心筋細胞の核に細胞のクロマチンマーカーとして広く細胞生物実験に用いられるH2B-mCherryを胎生期より発現させると、このSOHは消失し、核が徐々に変形して伸びていくことを思いがけなく発見しました。

2カ月齢の大人のマウスの心筋細胞でH2B-mCherryの発現を誘導した場合でも、数日のうちにSOHは消失し、その後1カ月ほどで心筋細胞の核は徐々に変形して伸びていき、遂には核膜が破裂してしまいました。そして緩んだゲノムDNAが細胞質に漏れ出て、重篤な炎症を引き起こし、全例が重症心不全によりH2B-mCherry発現誘導2カ月ほどで死亡しました。原子間力顕微鏡で核の固さを測定すると、ヘテロクロマチンが破綻した核は物理的に柔らかくなっており、さらにHi-Cという次世代シーケンスの手法により、こうした核のゲノム高次構造は大きく緩んでいることが分かりました。

意外なことにヘテロクロマチンが破綻しても、核が変形する前では、遺伝子発現にまったく変化がなく、このヘテロクロマチンの空間分布は、遺伝子発現制御よりもむしろ核の構造的基盤として重要な役割を果たすことが分かりました。一方でメカニカルストレスのかからない肝臓や脳の細胞の核でヘテロクロマチンが破綻しても核のかたちは保たれることから、メカニカルストレスのかかる心筋細胞で特に、ヘテロクロマチンは核の物理的な基盤として重要な役割を果たしており、それが故に特徴的な空間分布をとっていると考えられました。また老齢マウスの心筋細胞でもヘテロクロマチンは細かく散り散りになっていて、核のかたちが大きく変形してしまっていることを見出しました。

以上より、このヘテロクロマチンの空間分布がメカニカルストレスから核のかたちとゲノムを保護す

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

るセーフガードとして役割を果たすことが明らかになりました。

<本研究の成果>

本研究では、H2B-mCherry 過剰発現によるヘテロクロマチン破綻システムを利用することにより、ヘテロクロマチンの意外な役割が明らかになりました。大きなメカニカルストレスがかかる心筋細胞で特に、ヘテロクロマチンは核の構造的基盤として非常に重要な役割を果たしていました。老化や心血管疾患モデルの心筋細胞の核でも、ヘテロクロマチンが破綻して核のかたちが保てなくなることから、ヘテロクロマチンの維持もしくは再構築が、老化や心血管疾患の予防や新規治療につながる可能性が期待されます。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

医学部薬理学講座 講師

平井 希俊

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101（代）

E-mail： hiraimar@hirakata.kmu.ac.jp

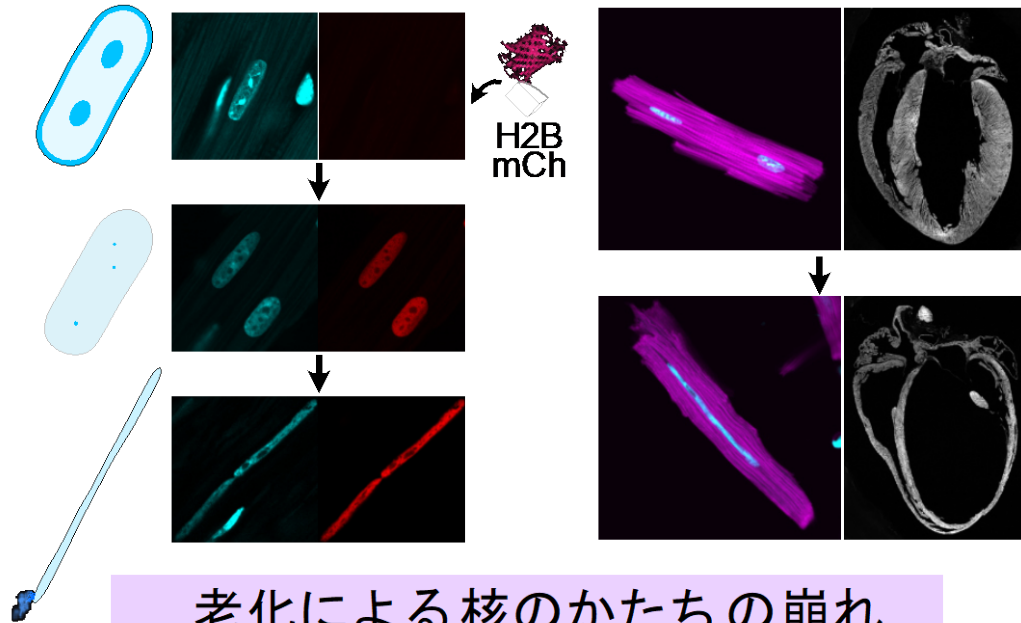
【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

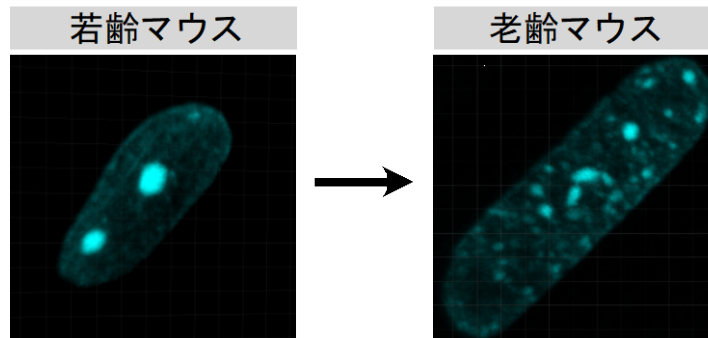
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

ヘテロクロマチンの破綻による 心筋細胞の核の変形と重症心不全



老化による核のかたちの崩れ



【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp