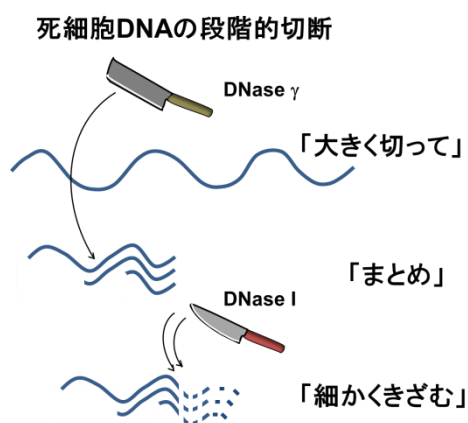


1. 水田研究室
2. 准教授 水田龍信
3. 研究概要と研究テーマ

「DNA の構造と変化」をキーワードに、細胞の生と死と再生の場において、染色体 DNA がどのように構造を変化させ、それがどういう役割を担っているのかに興味を抱いている。

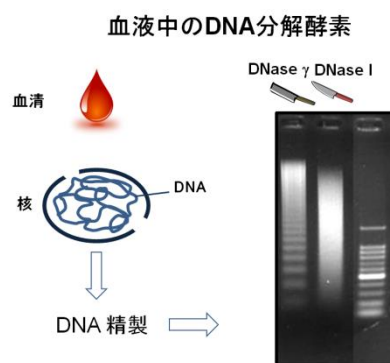
### ① 細胞死と DNA

我々の体の中には約 60 兆個の細胞があり、それが日々生まれ変わり、体の恒常性が維持されている。一説によると、体内で毎秒数百万から数千万の細胞が死んでいるといわれている。細胞死の際に最も問題となるのは DNA の存在である。ヒトの一個の体細胞の核の中には 46 本の染色体があり、それを繋ぎ合わせると約 2 m の DNA の紐になる。DNA は遺伝情報を担い、生物を規定する最も重要な物質であるが、細胞死の際には長大なゴミとなる。生体は極めて効率よくこのゴミを分解処理していると予想されていたが、詳細なメカニズムに関してはこれまで不明であった。しかし、最近の我々の研究から、血液中の DNA を分解する酵素（DNA 切断酵素）にはいくつかの種類があり、これらが時間、空間的に厳密に使い分けられていることが明らかになった。すなわち、初めに大きく DNA を分割する酵素と、その後に細かく切りきざんでいく酵素の二つ（DNase  $\gamma$  と DNase I）に大別され、この二つの共同作業により、死細胞 DNA が速やかに分解されていく（右図参照）。また大きく切った後には、いったんまとめるというステップもあることが分かってきた。つまり、「大きく切って、まとめ、細かくきざむ」というのが死細胞 DNA の処理機構らしい。本研究ではこの分子メカニズムと、その生理的意義の解明を目指している。



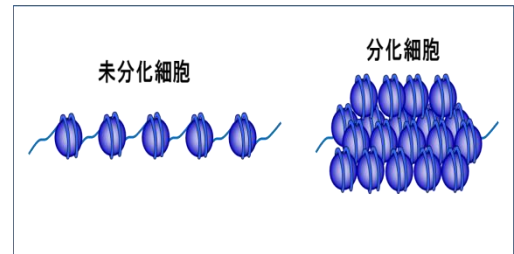
### ② 血液中の DNA 分解酵素活性と疾患との関係

上述のごとく、血液中には主に二つの DNA 切断酵素があり、死細胞 DNA の分解処理を担っている。これらの DNA 切断酵素の一つでも欠損すると、自己免疫疾患が誘発されることが知られていて、死細胞 DNA の速やかな分解は病気の予防治療に必須である。さらに DNase I に関しては、心筋梗塞や急性の炎症性疾患で活性が一過性に上昇することが知られていて、病状診断の指標になる可能性が考えられている。しかしながら、DNase  $\gamma$  との活性の識別が難しく、実用化には至っていない。我々は血液中に存在するこの二つの酵素の活性を、わずか 1  $\mu$ l の血清を使って簡単に区別できる方法を確認した。この方法を駆使し、様々な疾患において、それぞれの酵素活性をモニタリングし、病状診断への応用の可能性を検討したいと考えている。



### ③ 細胞分化と DNA の構造

ES 細胞や iPS 細胞などの多能性幹細胞は、様々な組織に分化する能力を有し、染色体構造は緩やかであるといわれている。これに対し分化した細胞では染色体構造はコンパクトであるとされているが、これらの構造を規定する分子に関してはほとんど知られていない。我々は最近、上述の DNA 切断酵素による分解のしやすさに関与している分子が、染色体構造をも規定していることを見出した。実際にこの分子の過多が本当に細胞分化に関与するか否かを既知の分化誘導システムを用いて検証することを目指している。



### ④ 細胞の硬さ柔らかさと DNA の構造

前述のごとく未分化な細胞は染色体構造が緩やかで、分化した細胞はコンパクトな構造をしていることが予想された。このことから、未分化な細胞は柔らかく、分化した細胞は硬いのではないかという仮説を抱いている。細胞の硬さ柔らかさに関してはこれまであまり議論されたことが無く、生理的意味づけも不明であるが、細胞分化と関連する可能性が考えられ、新規学術領域の立ち上げの端緒となることが期待される。しかしながら、細胞の硬さ柔らかさを直接比較する方法は知られていない。そこで我々は、微細な柱を立てたマイクロ流路に細胞を流し、柱への当たりと、跳ね返り易さを目安に、硬い細胞、柔らかい細胞を分別できないか検討したいと考えている。なお、この研究は理工学部機械工学科の研究室との共同研究である。

