プレスリリース

大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所　九州大学 KYUSHU UNIVERSITY　近畿大学 KINDAI UNIVERSITY　東京理科大学 TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE　JST

2026 年 11 月 12 日

細胞核の新たな機能を発見

～核の軟らかさが受精後の遺伝子の目覚めを助け、マウス初期胚の発生を支える～

この研究で分かったこと

・マウスの発生初期に、DNA の格納容器である核の硬さが一時的に軟らかくなることを発見しました。
・核が軟らかくなることで、初期胚の発生に必要な遺伝子が働きやすくなることを明らかにしました。
・核を軟らかくするため、細胞内の不要な成分を分解するオートファジー因子が働いていることが分かりました。
・本研究は、細胞核の物理的な変化が遺伝子発現と胚発生の制御を担っていることを示すものです。

■ 概要

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の田中真仁 助教、島本勇太 准教授、九州大学大学院 農学研究院の宮本圭 教授らの研究グループは、マウス初期胚の発生過程において核が一時的に軟らかくなり、この軟らかさが発生に不可欠な胚性ゲノム活性化（ZGA; Zygotic Gene Activation）(1) に重要であることを明らかにしました。

卵子は受精を経て胚となり、劇的な変化を遂げながら発生を進めます。動物発生の鍵を握る様々な現象が胚の内部で起こり、それらの多くが、遺伝子発現を適切に制御することで実現されていることが知られていました。一方、DNA を格納する細胞内の容器であり、遺伝子発現の場となる核自体の性質については理解が不十分でした。本共同研究グループは、核の物理的な性質に着目し、胚発生への関与を調べました。

具体的には、本グループが独自に開発した極細ガラス管（ナノキャピラリー）を用いて、生きたマウス初期胚の中で核を捕捉し、その物性を直接計測することに成功しました。これにより、受精卵が一回分裂した後の2細胞期(2)と呼ばれる重要な発生の時期に、軟らかく、可塑的(3)に変形した核がつくられることを発見しました。また、核がこの特殊な物性を獲得するには、核の構造を支えるラミン B1 タンパク質がオートファジー因子 LC3 を介して核膜から除去されることが必要であることが示されました。また、2細胞期に起こる大規模なゲノム活性化と核の硬さとの関係を調べたところ、核が軟らかくなることがこのイベントの促進に必要であることが示されました。さらに、高解像の顕微鏡を使うことで、遺伝子の核内位置が核の軟らかさによって変化することも示し、核の軟らかさの調節を通じて発生における一連のイベントが完遂していることを明らかにしました。加えて、これらの証明の過程で、核の硬さを人工的に制御できる新たな分子デバイスの開発にも成功しています。

本成果は、核の硬さが一時的に弱まることで初期胚発生を支えるという新たな概念を提唱するとともに、DNA の格納容器の物理的性質が遺伝子発現の調節を担うことを示したものです。今後、その詳細な分子機構を明らかにすることで、初期胚発生のみならず、細胞生物学における新たな研究領域の展開が期待されます。

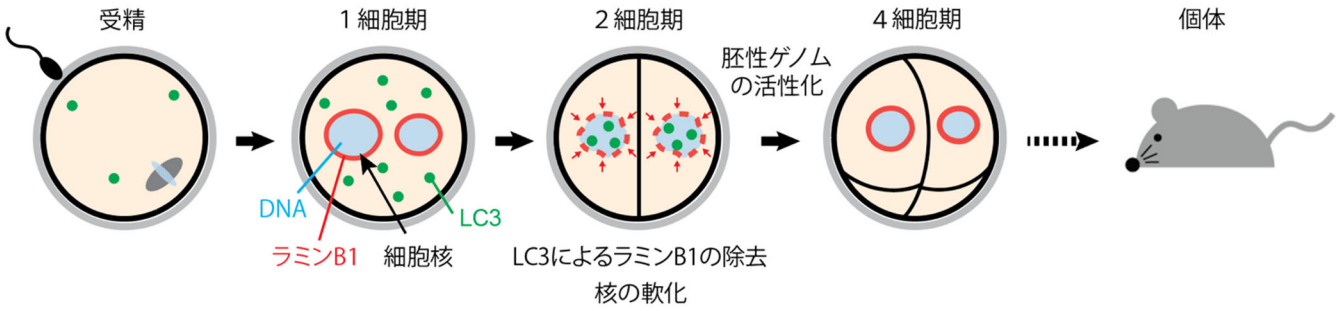


図1　核の一時的な軟化による胚性ゲノム活性化と胚発生の促進

■ 成果掲載誌

本研究成果は、国際科学雑誌「Nature」に 2026 年 11 月 12 日（日本時間）に掲載されました。
論文タイトル
英語: Transient Nuclear Softening for Zygotic Gene Activation in Mice
日本語: 一過的な核の軟化がマウスにおける胚性ゲノム活性化を促進する
著者: Masahito Tanaka, Rin Sakanoue#, Yasuki Miyagawa#, Kai Otsuka, Yoshiaki Kobayashi, Atsushi Takasu, Ryunosuke Mori, Naoko Watanabe, Akihiro Inoue, Koyo Ikeda, Yu-Chia Chen, Aussie Suzuki, Yasuyuki Ohkawa, So Maezawa, Hiroshi Ochiai, Kei Miyamoto*, Yuta Shimamoto*
同等寄与　*共責任著者；共統括著者

DOI: 10.1038/s41586-026-11240-w

■ 研究の詳細

研究の背景

私たちの体をつくる細胞の中には、遺伝情報物質である DNA を収めた「核」と呼ばれる構造体があります。核の構造は様々な分子によって支えられており、その構造が正常に保たれないと、核の形や硬さが変化し、がんや老化などの病気と関連することが知られています。

受精後の初期胚では、細胞分裂を繰り返しながら個体として成長するための発生プログラムが進行します。この過程の途中で、核内に収められた DNA から数千におよぶ遺伝子が一斉に活性化されます（胚性ゲノムの活性化：ZGA）。DNA のメチル化やヒストンタンパク質の化学修飾などのエピジェネティックな変化[(4)]がこの制御に重要な役割を果たしていることは、近年の研究から理解が深まっています。一方、遺伝子発現の場である核自体の性質がどのように変化し、胚発生にどのような役割を果たしているのかは未解明でした。本研究では、マウス初期胚の発生過程における核の物理的性質の変化に着目し、その変化を生み出す仕組みと胚発生への影響を調べました。

本研究の成果

受精後の胚における核の物理的な変化を調べるため、高解像の蛍光顕微鏡を使って生きた胚の3次元スキャン像を取得することから研究を始めました。その結果、大規模な胚性遺伝子活性化（ZGA）が起こる2細胞期に、球状の核のかたちが大きく変化し、凹凸に変形していることが分かりました。そこで、微細なガラス管を用いて胚の核を直接捕捉し、その硬さを測る方法を開発しました。その結果、前後の1細胞期および4細胞期の核と比べて、大規模な ZGA が起こる2細胞期の核は非常に軟らかく、また可塑的であることが示されました。そして、正常に着床前発生を進行した胚の全てが、2細胞期で軟らかい核を有していることも見つけました。

次に、2細胞期に核が一時的に軟らかくなる仕組みを調べました。核の形や硬さは、核膜直下にある核ラミナと呼ばれるタンパク質の網目構造によって支えられています。そこで発生に伴う核ラミナの主成分を調べたところ、核が軟らかくなる2細胞期に、ラミン B1 と呼ばれるタンパク質の量が一時的に減少していることが示されました。生化学的な解析によってラミン B1 の分解が示唆されたため、その仕組みを探ったところ、オートファジーと呼ば

れるタンパク質分解経路が関与していることが示唆されました。さらにその仕組みを掘り下げることにより、オートファジーに関与する LC3 タンパク質が2細胞期の核内に蓄積することで、ラミン B1 が不安定化して核膜から除去されることが示唆されました（図１）。さらに、この仕組みを阻害すると核が硬化し、多くの胚の発生に異常が認められました。これまでに、老化細胞や一部のがん細胞でラミン B1 が減少することが知られていましたが、初期胚で類似の現象が起こることは知られていませんでした。また、オートファジーは、細胞が飢餓などのストレスに対抗して細胞内の分子を分解し、再利用する仕組みとして一般的に知られています。本研究では、オートファジー因子による核膜成分の除去が、胚の正常な発生を促進するために働いていることが示されました。

次に、核が軟らかくなることが遺伝子発現にどのように影響するかを詳しく調べるため、RNA-seq[(5)]を用いた網羅的遺伝子発現解析を行いました。複数のラミン B1 変異体を用いて核への局在様式と核の硬さを操作したところ、核を硬くするラミン B1 変異体を発現させた胚でのみ、数千種の遺伝子の発現が抑制され、2細胞期で活性化される ZGA 遺伝子の発現も低下していました。一方、ラミン B1 が核膜に残存しても核が軟らかいままでいる胚において、遺伝子発現の変動はほとんどみられませんでした。そこで、核の硬さが ZGA を抑制しているとの仮説を立て、これを検証するために、核の硬さを人為的に操作できる分子ツールを開発しました。その結果、ラミン B1 の除去に関わらず、核を硬くすると2細胞期に特徴的な核の変形が抑制され、ZGA 遺伝子の発現が低下することが分かりました。また、胚発生も途中で停止することが示されました。以上の結果から、遺伝子発現の変化は単純にラミンの量的変化によるものではなく、核が軟らかくなること自体が、胚性ゲノム活性化の促進に重要であることが示唆されました。

さらに、上記の核を人工的に硬くするツールを用いて、核内の転写状態や遺伝子座の動態に対する影響を FISH 法[(6)]などで調べました。その結果、通常の2細胞期胚では、核の変形に応じて発現すべき遺伝子の核内位置の移動が見られましたが、核を硬くした胚では遺伝子座の核内局在の変化が制限されました。さらに、軟らかくなった核膜付近では転写が活発に起こる一方、核を硬くした胚では同領域における ZGA 遺伝子の転写が阻害されました。興味深いことに、核の硬さによって制御を受ける遺伝子には、胚のエピジェネティック状態を定義するために重要な遺伝子が含まれていました。これは、これまで多くの研究が注目してきた胚のエピジェネティックな制御機構と私たちの発見をつなぐものであり、多面的な事象が相互に作用して、胚の発生を支える仕組みが存在することを示唆する結果でもあります。

本研究から、核の形や硬さなど、細胞の中身の物理的な性質が、遺伝子の働きに影響を与え得ることが示されました。さらに、この核の変化によって、命の始まりである正常な胚発生が担保されていることが示されました。

今後の期待

今回明らかになった仕組みが、マウスだけでなく、ヒトを含むほかの動物の初期発生でも働いているのかを調べることが、今後の課題の１つです。また、核の硬さを人為的に変化させることで、細胞の性質や遺伝子の働きを操作できる可能性もあります。将来的には、受精卵の発生が上手く進む仕組みを理解するだけでなく、細胞の物理的な性質を利用して生命現象をコントロールする新しい研究や技術につながることが期待されます。そのためにも、核の軟らかさによって遺伝子が活性化される詳細な仕組みを探る研究領域の創出が必要になってきます。

■ 用語解説

(1) 胚性ゲノム活性化（Zygotic Gene Activation/Zygotic Genome Activation/ZGA）
受精によって作出された胚から、数千におよぶ遺伝子がほぼ同時期に活性化される現象。マウスでは受精後の2細胞期に大規模な ZGA が起こり、胚がその後の発生を進めるために必要な多くの遺伝子が働き始める。ZGA の時期に活性化される遺伝子（群）を ZGA 遺伝子という。

(2) 2細胞期
受精した卵が最初の細胞分裂を終え、1つの細胞から2つの細胞になった発生ステージ。マウスでは、この時期に母性から胚性へのプログラム転換が起こる。

(3) 可塑的
力を加えて変形させた後、力を取り除いても完全には元の形に戻らず、変形した形が残る性質（例：メモリーフォーム、低反発まくら）。弾性を失った状態。本研究では、核を引き伸ばした後に元の形に戻りにくい状態を「可塑的」と表現している。

(4) エピジェネティックな変化
DNA の塩基配列そのものを変えることなく、どの遺伝子を働かせるか、あるいは働かせないかを調節する仕組み。DNA に付加される化学的な修飾や、DNA が巻き付いているヒストンタンパク質の修飾などによって、遺伝子の働きが調節される。

(5) RNA-seq
細胞や胚の中で、どの遺伝子がどの程度働いているかを網羅的に調べる方法。本研究では、核の成分や硬さを変化させたときに、どの遺伝子の発現が変化するのかを調べるために使用した。

(6) FISH 法（Fluorescence in situ hybridization）
核の中に存在する特定の DNA 配列や RNA の位置を可視化する方法。注目する遺伝子が核内のどこに存在するか、あるいはどこで遺伝情報が読み出されているかを調べることができる。

■ 研究体制と支援

【研究体制・共同研究機関】
- 田中真仁　国立遺伝学研究所（生物物理学実験、生化学実験、発生生物学実験、画像解析、論文執筆）
- 坂上凛　近畿大学（発生生物学実験）
- 宮川靖基　九州大学（研究開始時：近畿大学）（発生生物学実験、遺伝子座の核内局在解析、画像解析）
- 大塚海　東京理科大学（エピゲノム解析）
- 小林芳明　九州大学（遺伝子座の核内局在解析）
- 鷹巣篤志　近畿大学（バイオインフォマティクス解析）
- 森龍之介　近畿大学（発生生物学実験）
- 渡邉直子　国立遺伝学研究所（生化学実験）
- 井上明裕　九州大学（バイオインフォマティクス解析）
- 池田光陽　九州大学（バイオインフォマティクス解析）
- Yu-Chia Chen　University of Wisconsin-Madison（画像解析）
- Aussie Suzuki　University of Wisconsin-Madison （画像解析）
- 大川恭行　九州大学（遺伝子座の核内局在解析）
- 前澤創　東京理科大学（エピゲノム解析）
- 落合博　九州大学（遺伝子座の核内局在解析）
- 宮本圭　九州大学（研究開始時：近畿大学）（研究の統括、論文執筆）
- 島本勇太　国立遺伝学研究所（研究の統括、論文執筆）

【研究費・支援】
- JSPS: 科研費 JP19H05751 (to KM and YS), JP23K27092 (to KM), JP25H02569 (to KM), JP22K18362 (to YS), JP22K15109 (to MT), JP24H02323 (to YO), JP24H02326 (to HO)
- JST 創発的研究支援事業 JPMJFR233F (to KM)
- JST 戦略的創造研究推進事業 CREST JPMJCR23N3 (to HO), and JPMJCR2572 (to KM and YS)
- JST 戦略的創造研究推進事業 ACT-X JPMJAX253C (to MT)
- AMED under Grant Number JP25yf0126004, and the Center for Clinical and Translational Research of Kyushu University (to KM)
- The Naito Foundation (to KM and YS)
- Takeda Science Foundation (to KM and YS)
- The Uehara Memorial Foundation (to YS)

- Kindai University Research grant (19-II-1) (to KM)
- MEXT Promotion of Development of a Joint Usage/Research System Project: Pan-Omics DDRIC, Medical Research Center Initiative for High Depth Omics, Coalition of Universities for Research Excellence Program (CURE) Grant Number JPMXP1323015486 (to HO and YO)
- MEXT Interdisciplinary Development Hub Formation Program: JPMXP1323015486 for MIB and RIIT in Kyushu University (to HO and YO)
- MEXT The Cooperative Research Project Program of the Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University (to KM)
- NIG-JOINT (6B2022) (to KM)
- Research Forward initiative from Office of the Vice Chancellor for Research at the University of Wisconsin-Madison, NIH grant R35GM147525 (to AS)
- This work was partly performed in the Cooperative Research Project Program of the Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University
- YM is the recipient of the JSPS fellowship (DC2)
- MT is the recipient of the JSPS postdoctoral fellowship

■ 問い合わせ先

【研究に関すること】

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 物理細胞生物学研究室
  准教授　島本 勇太（しまもと ゆうた）
  メール：yuta.shimamoto@nig.ac.jp

- 九州大学大学院農学研究院
  教授　宮本 圭 （みやもと けい）
  メール：miyamoto.kei.823@m.kyushu-u.ac.jp

【報道担当】

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 広報室
  メール：prkoho@nig.ac.jp

- 九州大学 広報課
  メール：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

- 近畿大学 和歌山キャンパス学生センター
  メール：bost-pr@waka.kindai.ac.jp

- 東京理科大学 経営企画部 広報課
  メール：koho@admin.tus.ac.jp

- 科学技術振興機構 広報課
  メール：jstkoho@jst.go.jp

【JST事業に関すること】

- 科学技術振興機構 創発的研究推進部
  東出 学信 （ひがしで たかのぶ）
  メール：souhatsu-inquiry@jst.go.jp