

# News Release



金沢大学  
KANAZAWA  
UNIVERSITY



令和7年3月24日

各報道機関文教担当記者 様

## 「ドーナツの謎」に迫る！ 精子内の DNA 凝縮過程の動態観察に成功！

金沢大学大学院新学術創成研究科ナノ生命科学専攻／ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム履修生の西出梧朗（博士後期課程3年、研究当時）、金沢大学ナノ生命科学研究所（WPI-NanoLSI）のキイシヤン・リン特任助教、安藤敏夫特任教授、東京大学定量生命科学研究所の岡田由紀教授、金沢大学 WPI-NanoLSI／新学術創成研究機構のリチャード・ウォング教授らの共同研究グループは、精子形成時に起こる DNA 凝縮過程の動態観察に初めて成功しました。

哺乳類の精子細胞は受精の役割を担うために、ユニークな細胞構造と機能を持っています。特に、遺伝情報をコンパクトにまとめるため、核膜孔を通じた分子輸送や核内での DNA の凝縮は、精子形成に不可欠です。通常の細胞では DNA はヒストン（※1）というタンパク質で凝縮されますが、精子細胞では 90%以上がプロタミン（PRM）（※2）に置き換わります。この PRM 置換により、DNA は高密度な「トロイド」というドーナツ状構造を形成し、精子の核内に収納されると考えられています。従って PRM の役割は精子形成において非常に重要ですが、その詳細なメカニズムは未解明です。特に、PRM がどのように DNA を凝縮させ、トロイド構造を形成するのかは明らかになっていませんでした。

**本研究では、高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）（※3）を用いて、DNA が PRM によってトロイド構造を形成する過程を発見しました。** DNA 凝縮の動的で可逆的な性質を捉えたことにより、これまで静的画像化技術では見逃されていた重要な中間体の存在が明らかとなりました。これらの凝縮過程を「**コイル-アセンブル-ロッド-ドーナツ（CARD）モデル**」と名付けました。**この研究結果により、精子学の枠を超え、PRM 濃度の変動や変異がクロマチン（※4）の構造および生殖能力に与える影響などの理解を深めることが期待されます。** これらの知見は将来、男性不妊症の理解や生殖補助技術における標的療法の開発に重要な意味を持つだけでなく、クロマチンダイナミクスや DNA-タンパク質相互作用といった、より幅広い研究分野にも貢献します。

本研究成果は、2025 年 3 月 24 日（協定世界時）に英国科学誌『*Nucleic Acids Research*』のオンライン版に掲載されました。

## 【研究の背景】

精子のクロマチン凝縮は、生殖において非常に重要な役割を果たしています。精子形成過程において、ヒストンはプロタミン (PRM) に置き換えられ、PRM-DNA 複合体が形成されます。この PRM は、アルギニンとシステインに富む短鎖の塩基性タンパク質であり、精子の DNA と強固に結びつき、DNA のリン酸骨格に結合します。この結合によってコンパクトな PRM-DNA 複合体が形成され、精子の遺伝物質である DNA を保護する役割を担います。しかし、PRM によってどのように DNA が凝縮されるのかについて、これまでその詳細なメカニズムは明らかにされていませんでした。

## 【研究成果の概要】

本研究では、高速 AFM を用いて、DNA が PRM によってトロイド構造を形成する過程を発見しました。高速 AFM によるミリ秒単位での観察により、DNA 凝縮は動的で可逆的な性質であること、また存在時間が短いため、これまでの静的画像技術では見逃されていた重要な中間体が存在することが明らかとなりました。本研究グループは、これらの凝縮過程を「Coil-Assemble-Rod-Doughnut (CARD ; コイル-アセンブル-ロッド-ドーナツ) モデル」として、提案しました。

本研究ではまず、静的な観察を行い、PRM が DNA に結合することで、DNA は Coil、Rod、Doughnut の主に 3 種類の構造体を形成することを確認しました (図 1)。次に動的な観察を行ったところ、初期段階では、PRM が DNA に結合し、DNA がループ状に折りたたまれ、その後 PRM の継続的な追加により、DNA はコイル状構造からロッド状中間体を経て、最終的にトロイド状ナノ構造を形成することが示唆されました。この過程を説明するために、CARD モデルを提案しました (図 2)。このモデルは、PRM が DNA の凝縮を段階的に進行させるメカニズムを示しています。

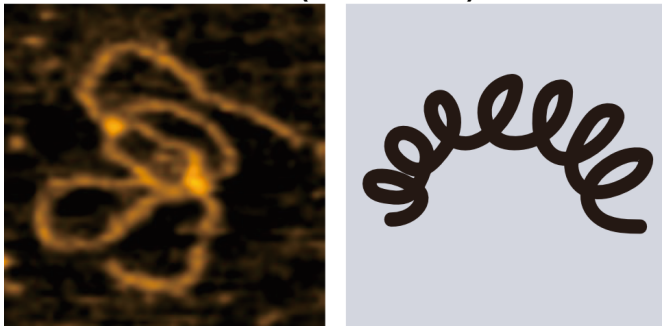
これらのことから、高速 AFM の観察により、PRM が DNA の構造を階層的に変化させる様子が明らかになり、DNA の凝縮過程を詳細に把握することができました。

## 【今後の展開】

本研究成果により、高速 AFM を用いて PRM-DNA 相互作用の時空間ダイナミクスを明らかにし、精子クロマチンの構造を理解するための知的基盤を確立しました。今後の研究では、このモデルをさらに検証し、他の生物種や異なる反応条件下での PRM-DNA 相互作用を解析することで、クロマチン凝縮の普遍的なメカニズムを明らかにすることが期待されます。特に、精子クロマチンの構造異常が不妊症に及ぼす影響を探ることで、新しい診断法や治療法の開発につながる可能性があります。さらに、核膜孔の機能異常が精子クロマチンの構造異常や不妊症に与える影響を探ることで、新しい診断法や治療法の開発につながる可能性があります。また、PRM は医薬品の補助成分としても使われており、高速 AFM の技術を用いたさらなる研究によって、遺伝子治療や核酸医薬の開発にも応用が期待されます。

本研究は、文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）、金沢大学ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム（WISE）、日本学術振興会科学研究費助成事業（20H05939、22H05537、22H02209、23H04278、24H01276、24K18449）、JST 戦略的創造研究推進事業（CREST）（JPMJCR22E3）、北陸銀行若手研究者助成金、島津科学技術振興財団、武田科学振興財団の支援を受けて実施されました。

### Coil (コイル)



### Rod (ロッド)



### Doughnut (ドーナツ)

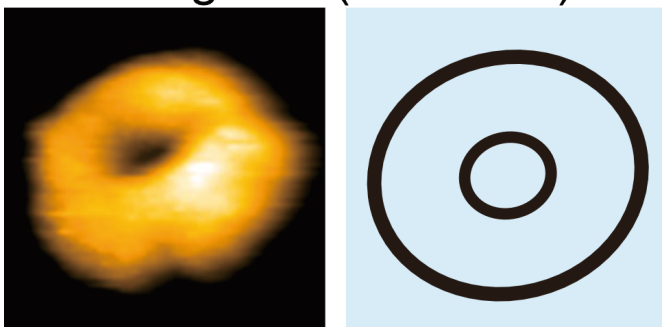


図 1: PRM-DNA の凝縮体

PRM-DNA の凝縮体にはコイル、ロッド、ドーナツの主に 3 種類の構造体が存在することが分かった。

**CARD** = **C**oil, **A**ssembly, **R**od, and **D**oughnut  
 コイル アセンブル ロッド ドーナツ

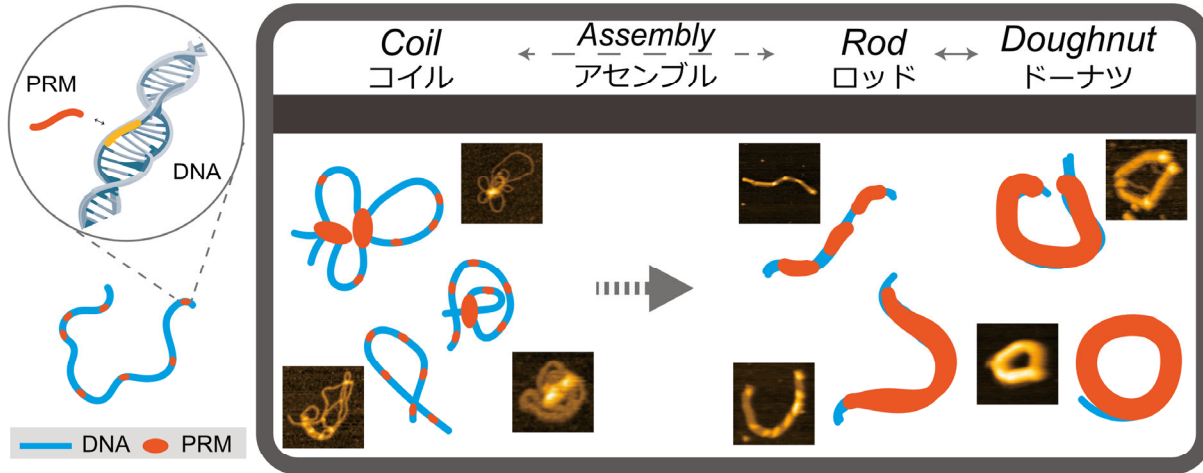


図 2: Coil-Assemble-Rod-Doughnut (CARD) モデル

PRM が DNA に結合すると、まず DNA がコイル状に折りたたまれ、その後コイル構造が重なり集まることでロッド構造を作り、最終的にドーナツ構造を形成することが分かった。

## 【掲載論文】

雑誌名 : *Nucleic Acids Research*

論文名 : Spatiotemporal Dynamics of Protamine-DNA Condensation Revealed by High-Speed Atomic Force Microscopy

(高速 AFM で明らかにされたプロタミン-DNA 凝縮の時空間ダイナミクス)

著者名 : Goro Nishide<sup>1</sup>, Keesiang Lim<sup>2</sup>, Akiko Kobayashi<sup>2</sup>, Yujia Qiu<sup>3</sup>, Masaharu Hazawa<sup>2,4</sup>, Toshio Ando<sup>2</sup>, Yuki Okada<sup>5#</sup>, Richard W. Wong<sup>2,4#</sup>

(西出梧朗<sup>1</sup>、キイシヤン・リン<sup>2</sup>、小林亜紀子<sup>2,4</sup>、邱宇嘉<sup>3</sup>、羽澤勝治<sup>2,4</sup>、安藤敏夫<sup>2</sup>、岡田由紀<sup>5#</sup>、リチャード・ウォング<sup>2,4#</sup>)

1. 金沢大学 大学院新学術創成研究科 ナノ生命科学専攻/ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム (研究当時)
2. 金沢大学 ナノ生命科学研究所
3. 金沢大学 大学院新学術創成研究科 ナノ生命科学専攻
4. 金沢大学 新学術創成研究機構 セルバイオノミクスユニット
5. 東京大学 定量生命科学研究所 応用定量生命科学研究所 病態発生制御研究分野 (#: 共同責任著者)

掲載日時 : 2025 年 3 月 24 日 (協定世界時) にオンライン版に掲載

DOI : 10.1093/nar/gkaf152

URL: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf152>

## 【用語解説】

### ※1 ヒストン

真核生物の細胞核内に存在する主要なタンパク質で、DNA と結合してクロマチンを形成します。これにより、長い DNA 分子がコンパクトに折りたたまれ、核内に効率よく収納されます。

### ※2 プロタミン (PRM)

アルギニンとシステインに富む短鎖の塩基性タンパク質であり、精子に豊富に含まれます。DNA と強固に結合することによって、クロマチンを約 10 倍から 20 倍に凝縮します。

### ※3 高速原子間力顕微鏡 (高速 AFM)

探針と試料の間に働く原子間力を基に分子の形状やその動態をナノメートル ( $10^{-9}$  m) 程度の空間分解能とサブ秒という時間分解能で可視化することのできる顕微鏡。

#### ※4 クロマチン

真核生物の細胞核内に存在する複合体で、DNA とタンパク質（主にヒストン）から構成されています。DNA の長い分子をコンパクトに折りたたんで核内に収納し、遺伝子の発現を制御したり、DNA 修復を助けたりする重要な役割を果たします。精子の場合は、主にプロタミンと DNA がクロマチンを形成します。

---

#### 【本件に関するお問い合わせ先】

##### ■研究内容に関すること

金沢大学ナノ生命科学研究所／新学術創成研究機構 教授

リチャード・ウォング (Richard Wong)

TEL : 076-264-6250

E-mail : [rwong@staff.kanazawa-u.ac.jp](mailto:rwong@staff.kanazawa-u.ac.jp)

東京大学定量生命科学研究所 教授

岡田 由紀 (おかだ ゆき)

TEL : 03-5841-7831

E-mail : [ytokada@iqb.u-tokyo.ac.jp](mailto:ytokada@iqb.u-tokyo.ac.jp)

##### ■広報に関すること

金沢大学先端科学・社会共創推進機構 特任准教授

山崎 輝美 (やまざき てるみ)

金沢大学ナノ生命科学研究所事務室

広報・事業企画グループ

TEL : 076-234-4555

E-mail : [nanolsi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:nanolsi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp)

東京大学定量生命科学研究所総務チーム

TEL : 03-5841-7813

E-mail : [soumu@iqb.u-tokyo.ac.jp](mailto:soumu@iqb.u-tokyo.ac.jp)