



女性特有の“働かない” X 染色体の仕組みを解明

筋ジストロフィーやがんの病因究明の手がかりに

研究成果のポイント

- ・ 女性にのみ見られる不活性 X 染色体をつくるタンパク質を発見。
- ・ 筋ジストロフィーやがんの病因解明，治療法の手がかりに。
- ・ iPS 細胞の作成を容易にするリプログラミング技術に発展の可能性も。

<研究成果の概要>

性決定を担う性染色体は男性が XY，女性が XX の組み合わせです。男性よりも X 染色体を 1 本多く持つ女性の場合，どちらか 1 本の働きが休止状態でなければ，生存できないことがわかっています。この“働いていないほう”の X 染色体，すなわち不活性の X 染色体は小さく折りたたまれて凝縮した「バー小体」として細胞の核内に観察されます。

今回私たちはバー小体の形成をつかさどるタンパク質が HBiX1^{*1}であることを突き止め，さらに HBiX1 あるいはもう 1 つのタンパク質 SMCHD1^{*2}の働きを阻止すると，バー小体なくなることを発見しました。

今回見い出した仕組みは，男女を問わずある種の筋ジストロフィーの発症やがんの発症に関与していることも最近報告されており，本研究がこれらの疾患の病因究明の手がかりとなり，効果的な治療法の開発につながるものと思われます。

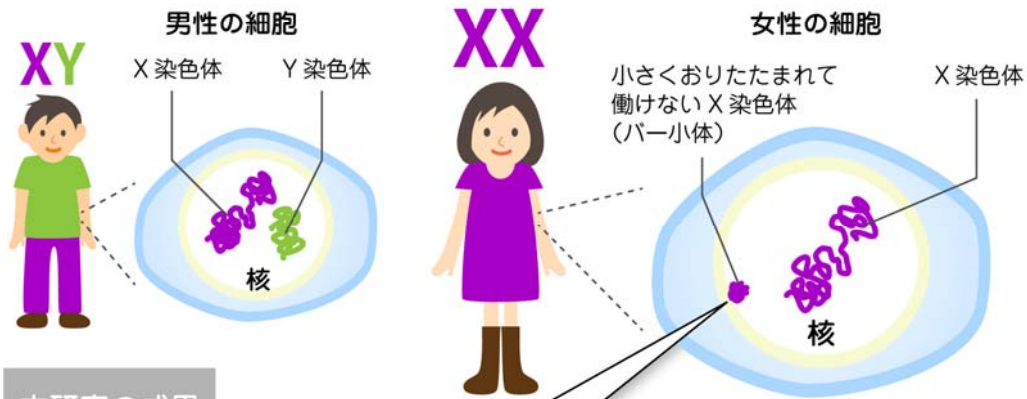
本研究は，Nature 姉妹誌の「**Nature Structural & Molecular Biology**」誌に掲載されました。

※1. HBiX1 (エイチビックスワン) : HP1 binding protein enriched in inactive X の略

※2. SMCHD1 (エスエムシーエイチデーワン) : structural maintenance of chromosomes hinge domain containing 1 の略

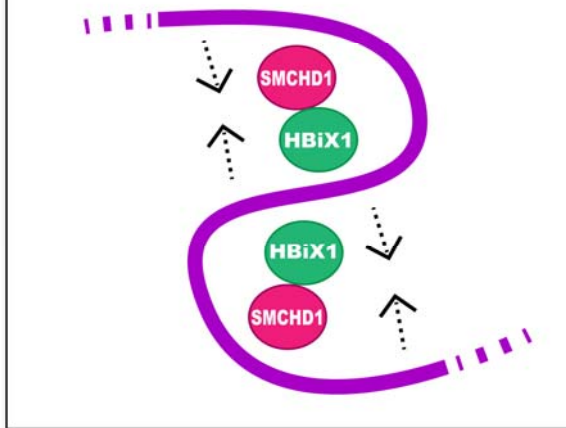
研究の背景

- 女性は X 染色体を 2 本、男性は X 染色体と Y 染色体を 1 本ずつ持つ。
- 男女とも、正常に生きるためには X 染色体 1 本だけの遺伝子が働くことが重要。
- 女性の細胞では X 染色体の 1 本が働かないように小さく折りたたまれているが、その仕組みは明らかではなかった。



本研究の成果

世界ではじめて X 染色体をおりたたむタンパク質 (HBIx1、SMCHD1) を発見



HBIx1 や SMCHD1 が
ないと

バー小体が
消失

X 染色体が 2 本とも働くようになる

生きられない

<論文発表の概要>

研究論文名 : Human inactive X chromosome is compacted through a PRC2-independent SMCHD1-HBIx1 pathway (ヒト不活性化 X 染色体は PRC2 経路に依存しない SMCHD1-HBIx1 経路によって小さく折りたたまれる)

著者 : 氏名 (所属) 野澤竜介^{1*}, 長尾恒治^{1*}, 位上健太郎^{1*}, 柴田幸子¹, 白井菜摘子¹, 野崎直仁², 佐渡敬³, 木村宏^{4,5}, 小布施力史¹

(¹北海道大学大学院先端生命科学研究院, ²モノクローナル抗体研究所, ³九州大学生体防御医学研究所, ⁴大阪大学大学院生命機能研究科, ⁵科学技術振興機構 CREST, *これらの著者は等しく貢献した)

公表雑誌 : Nature Structural & Molecular Biology (Nature 姉妹誌)

公表日 : 日本時間 (現地時間)

2013 年 4 月 1 日 (月) 午前 2 時 (英国時間 2013 年 3 月 31 日 午後 6 時)

<研究成果の概要>

(背景)

我々ヒトの設計図である DNA は、22 対の常染色体と 2 本の性染色体（男性は XY、女性は XX）、合計 46 本の染色体として細胞核にしまわれています。常染色体は、男性も女性も 2 本ずつであるのに対して、性染色体の X 染色体の場合、男性は 1 本に対して女性は 2 本あります。そのままでは X 染色体から読み取られる遺伝子の量が女性の方が 2 倍多いことになってしまい、致命的な影響を及ぼします。そこで、女性の細胞内では X 染色体の 2 本のうち 1 本が小さく折りたたまれて凝縮（ヘテロクロマチン化）し、遺伝情報を読み取ることができない仕組みになっています。この不活性の X 染色体は、女性の細胞のみに見られる「バー小体」として 60 年以上も前から報告されてきましたが、具体的な構造や詳細はわかっていませんでした。

(研究手法)

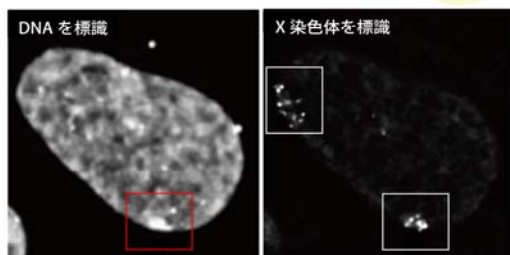
本研究は、世界をリードする最先端技術を組み合わせた手法によって、体の中で働く膨大な種類の物質から、女性の不活性化の X 染色体を小さく折りたたんでいる目的のタンパク質を見出すことに成功しました。

不活性の X 染色体、バー小体は「ヘテロクロマチン」といわれる構造をとっています。私たちはヘテロクロマチンを構成するタンパク質 HP1 に結合するタンパク質の種類を、質量分析器を用いたプロテオミクスという手法で特定していきました。さらに、分子イメージングや膨大なヒトの遺伝情報を 3 日間で解読できる次世代シーケンサーという装置を使って、これらのタンパク質の働きを解明しました。

(研究成果)

私たちが以前見出したタンパク質群 (Nozawa et. al., **Nature Cell Biology**, 2010) の中に、不活性 X 染色体に多く存在するタンパク質 HBiX1 を発見しました。詳細な解析から、HBiX1 が他の HP1 や SMCHD1 というタンパク質や XIST という RNA と連携し、遺伝情報が読み取れないように凝縮したヘテロクロマチン構造を形成していること、これらのタンパク質の働きを阻止するとヘテロクロマチン構造自体が消滅することを明らかにしました。また、HBiX1 や SMCHD1 は X 染色体以外の染色体にも存在することから、染色体上の様々な領域の凝縮に関わっていることが示唆されました。

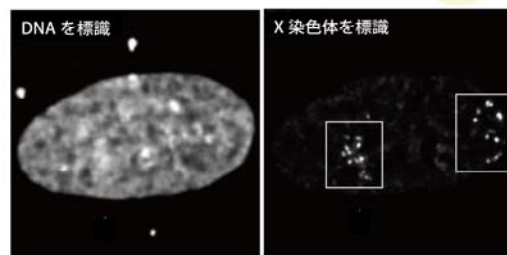
女性の正常な細胞核



(左右の写真は同じ細胞核を異なる手法で観察したもの)

- (左) 赤枠の中に濃く染まるバー小体が観察される
 - (右) 2 本の X 染色体 (白枠内) が観察できる
- バー小体の位置にある X 染色体が凝縮していることがわかる

HBiX1 の働きを阻止した細胞核



(左右の写真は同じ細胞核を異なる手法で観察したもの)

- (左) バー小体が消滅
- (右) どちらの X 染色体にも凝縮が見られない

<今後への期待>

凝縮した染色体構造は、女性の X 染色体のうち 1 本分の遺伝子を読み取られないようにするだけでなく、ヒトの発生や分化に関わる遺伝情報の読み取りを緻密に抑制し、細胞間の違いを生み出す遺伝子の発現パターンを規定していると考えられています。例えば、皮膚の細胞ならば皮膚の形質に関わる遺伝子以外は読み取られないように、凝縮することで遺伝子の読み取りを抑える仕組みが活用されているのです。そのため凝縮した染色体構造が正しく作られないと、様々な疾患が引き起こされると考えられます。私たちが発見したタンパク質 HBiX1 や SMCHD1 の働きを人為的に操作することで、細胞の性質を容易に改変できる方法に発展する可能性があるかと期待されます。

◆iPS 細胞作成技術への応用

HBiX1 や SMCHD1 タンパク質の働きを人為的に操作することで、現在効率が非常に低いとされる iPS 細胞の作成法の改善に応用できると注目されています。

◆染色体トリソミーによる障害の緩和

女性の不活性化の X 染色体についての研究成果をさらに発展させていけば、X 染色体と同様に余分な染色体を凝縮し不活性化させて抑え込むことにより、同じ染色体を 3 本持つトリソミーによる遺伝的な障害の緩和も可能となるかもしれません。

◆筋ジストロフィー治療への応用

私たちが見い出しているタンパク質が、ある種の筋ジストロフィーの発症やがんの発症に関与していることも最近報告されました。本研究はこれらの疾患の病因究明の手がかりとなり、効果的な治療法の開発につながるものと思われます。

<お問い合わせ先>

北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授 小布施 力史 (おぶせ ちかし)

TEL: 011-706-9015 FAX: 011-706-9083 E-mail: obuse@sci.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://www.lfsci.hokudai.ac.jp/labs/infgen/>

※本研究の詳細な解説を <http://www.lfsci.hokudai.ac.jp/labs/infgen/nsmb2013>

に掲載しています。