

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

- ネイチャー・ストラクチャル・モレキュラー・バイオロジー誌に掲載 -

*Nozawa, R. S., *Nagao, K., *Igami, K. T., Shibata, S., Shirai, N., Nozaki, N., Sado, T., Kimura, H., and Obuse, C. (2013) *筆頭著者
Human inactive X chromosome is compacted through a polycomb-independent SMCHD1-HBiX1 pathway. *Nature Structural & Molecular Biology* doi: 10.1038/nsmb.2532. *in press*

北海道大学 大学院先端生命科学研究院

大学院生命科学院・生命融合科学コース

理学部・生物科学科(高分子機能学) 分子細胞生物学研究室

研究員(大学院博士 平成23年卒)	野澤 竜介
大学院修士 平成21年卒	位上 健太郎
講師	長尾 恒治
教授	小布施 力史

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 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 の働きを阻止すると，バー小体がなくなることを発見しました。

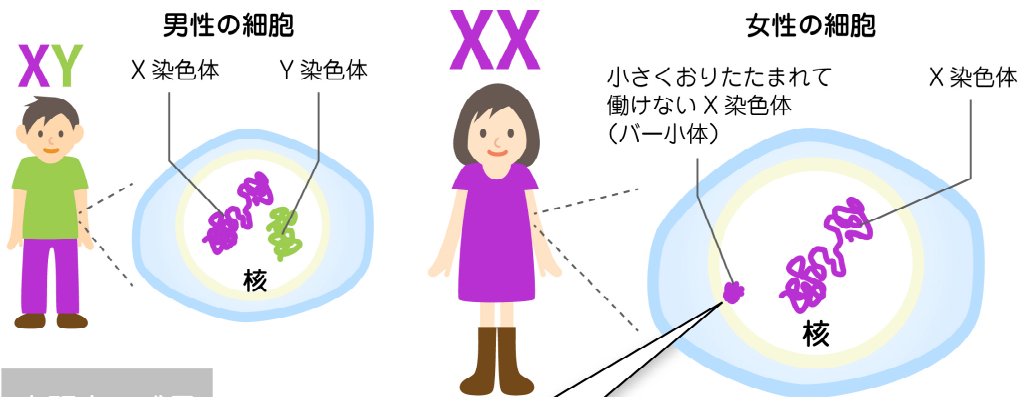
今回見出した仕組みは、男女を問わずある種の筋ジストロフィーの発症やがんの発症に関与していることも最近報告されており、本研究がこれらの疾患の病因究明の手がかりとなり、効果的な治療法の開発につながるものと思われます。

本研究は、Nature 姉妹誌の「**Nature Structural & Molecular Biology**」誌に掲載されました。研究の背景などのわかりやすい解説を、

<http://www.lfsci.hokudai.ac.jp/labs/infgen/nsmb2013> に掲載しています。

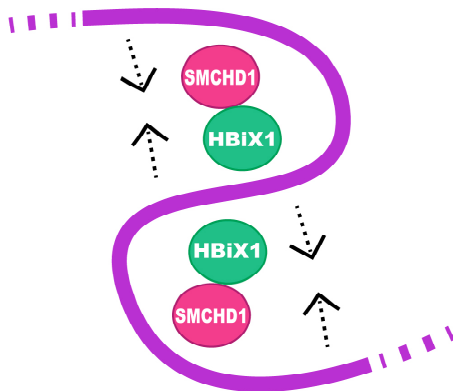
研究の背景

- 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。

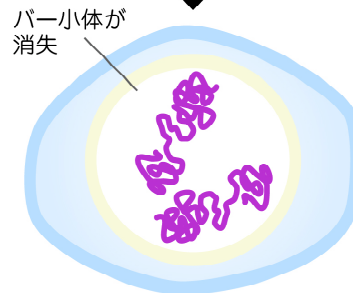


本研究の成果

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



HBIx1 や SMCHD1 が
ないと



X染色体が2本とも働くようになる

生きられない

<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)

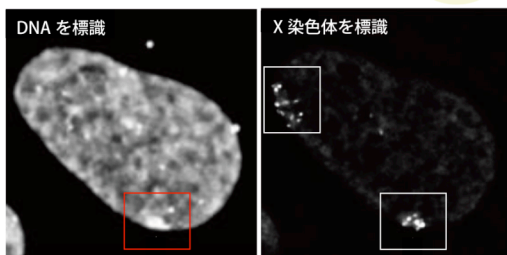
本研究は、世界をリードする最先端技術を組み合わせた手法によって、体の中で働く膨大な種類の物質から、女性の不活性化のX染色体を小さく折りたたんでいる目的のタンパク質を見い出すことに成功しました。

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。

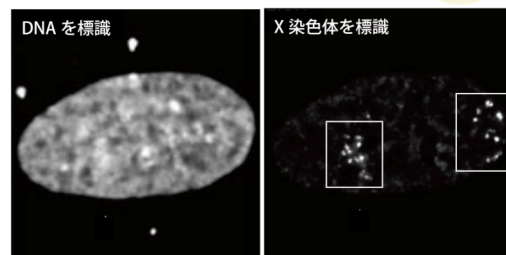
女性の正常な細胞核



(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、さまざまな疾患が引き起こされると考えられます。また、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ような方法に発展することが期待されます。

◆ 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/>