

女性の“働かない”X染色体の仕組みを解明

北海道大学 大学院先端生命科学研究院
分子細胞生物学研究室

Ryu-Suke Nozawa*, Koji Nagao*, Ken-Taro Igami*, Sachiko Shibata, Natsuko Shirai, Naohito Nozaki,
Takashi Sado, Hiroshi Kimura & Chikashi Obuse (2013)
Nature Structural & Molecular Biology

私たちヒトの性を決める性染色体は、男性はXとYが1本ずつ、女性はXが2本の組み合わせです。女性の細胞では、2本のX染色体のどちらか1本が働かないように小さく折りたたまれて「凝縮」していることが古くから知られています。女性のX染色体を働かなくすることは、生命の存続にかかわるほど非常に重要な現象にもかかわらず、どのようにして染色体が折りたたまれるのか詳細な仕組みは分かっていませんでした。

今回私たちは、X染色体の凝縮をつかさどるタンパク質を突き止めることに成功し、その研究成果が **Nature** 姉妹誌の **Nature Structural & Molecular Biology** 誌に掲載されました。

このページでは、論文のポイントをできるだけやさしく解説していきます。

このコンテンツの目次

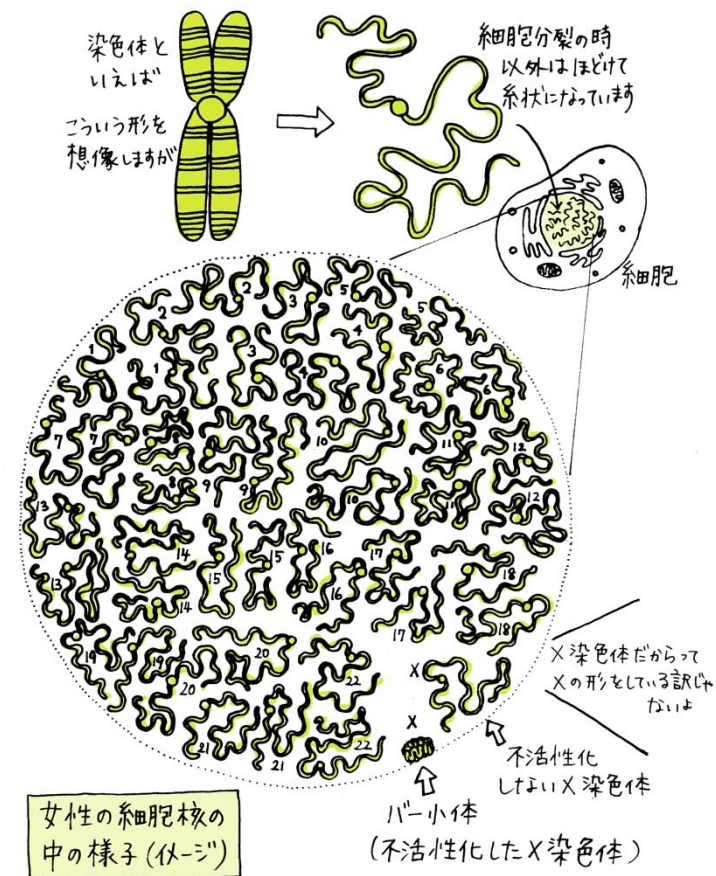
- ① X染色体を働かなくする仕組みを解明...P2
- ② 女性に特有の“働かない”X染色体...P7
- ③ 遺伝情報とは何か...P10
- ④ 研究が拓く可能性...P14
- おわりに...P17

① X 染色体を働かなくする仕組みを説明

ヒトの染色体は 46 本で 1 セット。その内訳は 1 番から 22 番までの常染色体が 2 本 1 組で 44 本と、X、Y という名の性染色体が 2 本です（男性は XY、女性は XX の組み合わせ）。

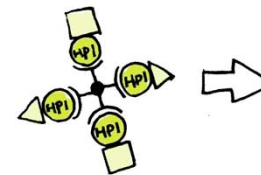
女性の細胞では 2 本ある性染色体（X 染色体）のうち、1 本が小さく凝縮して「バー小体」をつくり、不活性化していることが古くから知られています。しかし、バー小体がいったいどのようにしてできるのか、具体的な構造や詳細は分かっていませんでした。

今回、私たちは体の中で働く無数のタンパク質の中からバー小体をつくるタンパク質を突き止めることにチャレンジしたのです。



凝縮し不活性化した X 染色体（バー小体）は小さく折りたたまれて「ヘテロクロマチン」とよばれる構造をとっています。まずはこのヘテロクロマチンの構成要素としてすでに知られている、HP1（Heterochromatin Protein 1）というタンパク質に着目しました。

細胞の中で働いている全タンパク質の中から HP1 を狙って釣り上げると、HP1 に結合しているタンパク質たちも一緒についてくるので、それらを片っ端から解析したのです。この方法で、ヘテロクロマチン化に関わる新たなタンパク質を数多く発見する事ができました（Nozawa et. al., *Nature Cell Biology*, 2010）。ここではごく微量（1/1,000,000,000 グラム）のサンプルからでもタンパク質を特定できる質量分析計が活躍しました。



質量分析計

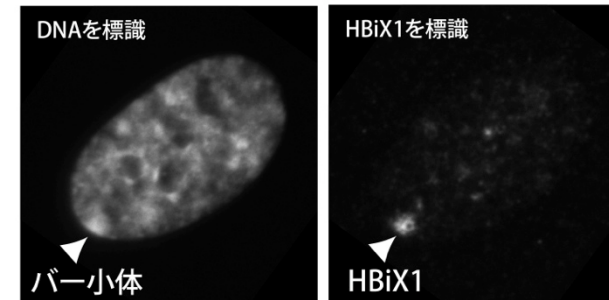
□や△がどんなタンパク質なのか調べる

次に、分子イメージングや次世代 DNA シーケンサーというヒトの全遺伝情報をわずか 3 日で解読できる強力な装置を使い、発見したヘテロクロマチンタンパク質たちがそれぞれ染色体上のどこで働いているのかを調べました。すると、不活性化した X 染色体に存在するタンパク質が見つかったのです。

その名を HBiX1 (エイチビックスワン : HP1-binding protein enriched in inactive X chromosome 1) といいます。

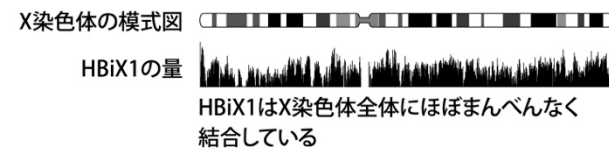
<分子イメージングによる解析>

同じ細胞核を異なる方法で観察



HBiX1タンパク質はバー小体がある場所に集中している

<次世代DNAシーケンサーによる解析>

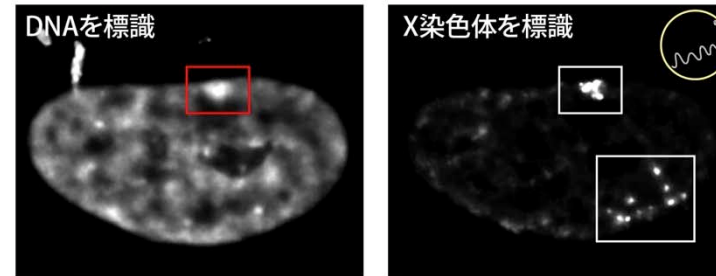


果たして HBiX1 とバー小体の関係は？

培養した女性の細胞で HBiX1 の働きを阻止したところ、なんと核からバー小体が消滅することがわかりました。さらに X 染色体が 2 本とも凝縮せずにいることも確認できました。HBiX1 は確かに<バー小体をつくるタンパク質>だったのです。

<女性の正常な細胞核>

同じ細胞核を異なる方法で観察



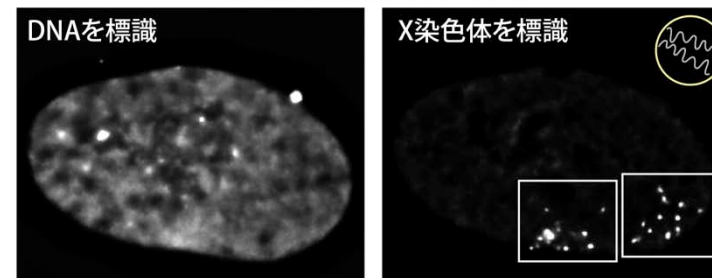
(左) 赤枠の中で濃く染まるバー小体が観察される

(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>

同じ細胞核を異なる方法で観察



(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

さらに詳細な解析を行った結果、HbiX1 は HP 1 だけでなく SMCHD1 というタンパク質にも結合し、加えて不活性化 X 染色体だけに存在している XIST という RNA とも連携して染色体を小さく折りたたんでいくことが明らかになりました。

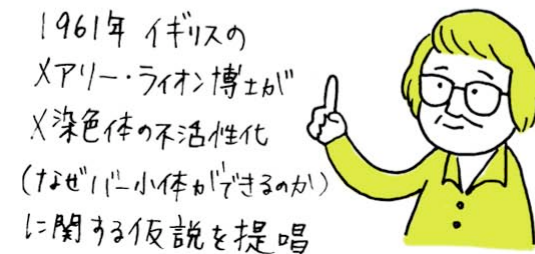
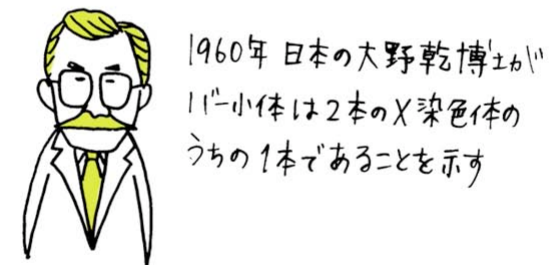
論文で発表した、染色体が折りたたまれてバー小体ができるまでの一連のモデルをアニメーションにしました。ぜひご覧ください。

※ 動画はウェブサイトにてご覧ください

<http://www.lfsci.hokudai.ac.jp/labs/infgen/nsmb2013>

② 女性に特有の“働かない” X 染色体

なぜ、女性の細胞ではわざわざバー小体をつくってまで X 染色体を不活性化する必要があるのでしょうか。1961 年にイギリスのメアリー・ライオン博士が次のような仮説を発表し、その後この説が正しい事が確かめられました。



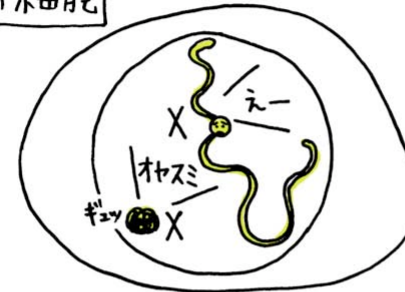
X 染色体は性染色体といわれますが、性決定に関するものだけでなく、生命維持に欠かすことのできない遺伝情報も含んでいます。

ここで問題になるのが X 染色体の本数です。ヒトの場合、男性が 1 本に対して女性は 2 本なので、そのままでは X 染色体から読み取られる遺伝情報の量が女性の方が 2 倍多いことになり致命的な影響を及ぼしてしまいます。

そうならないようにバランスをとる手段として、女性の細胞には X 染色体のうち 1 本を丸ごと小さく折りたたんで「凝縮」し、遺伝情報が読み取られないように不活性化する仕組みが備わっているのです。

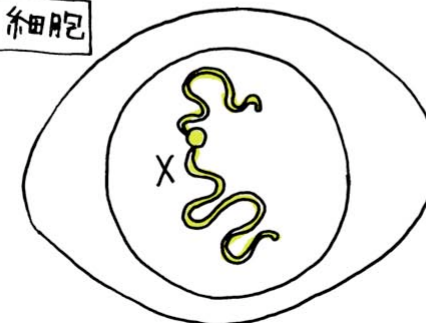
生きるために必要なのは
X 染色体 1 本分の遺伝情報なので

女性の細胞



X のうち 1 本が「凝縮」して不活性化
もう 1 本の X だけ働く

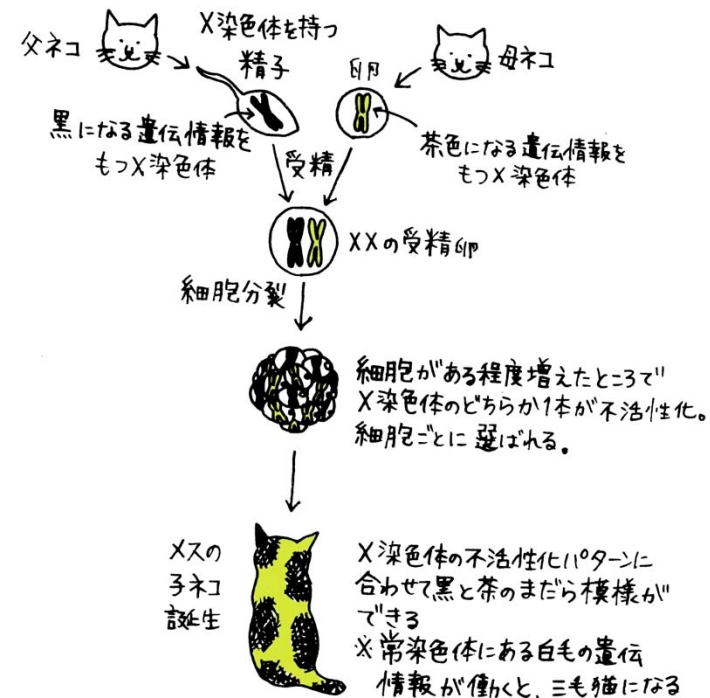
男性の細胞



X が 1 本働いている

女性（哺乳類のメス）の 2 本の X 染色体のうち、どちらが不活性化するかは受精し細胞がある程度増えたところで細胞ごとに決められます。

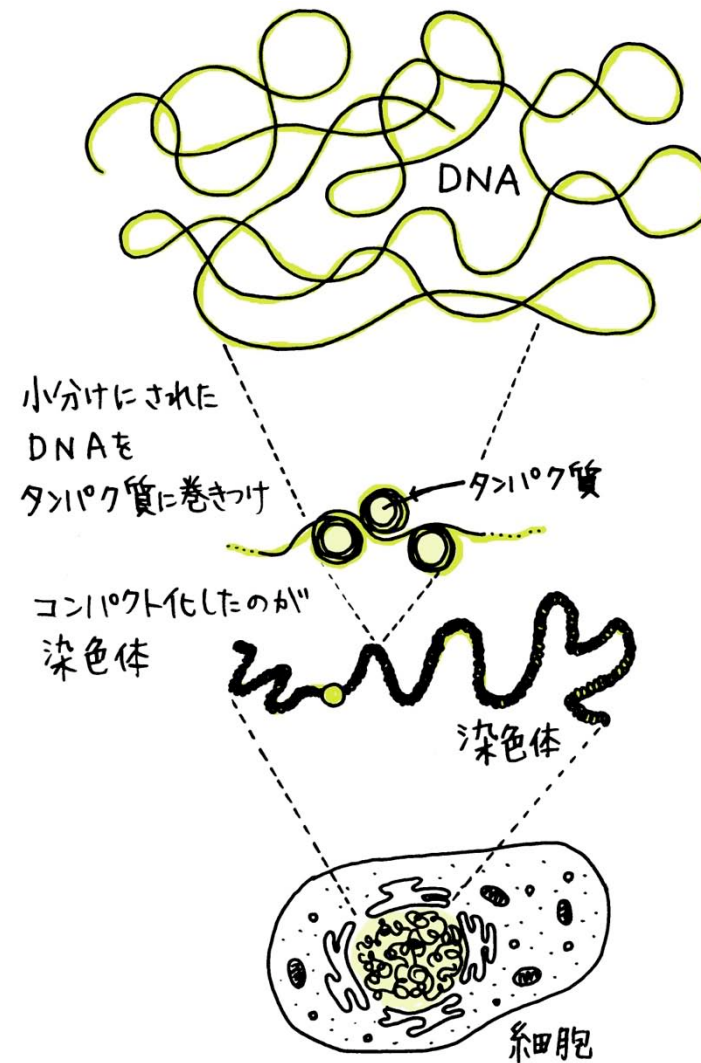
不活性化の結果が目に見えてわかる例がネコの毛皮の模様です。ヒトと同じ哺乳類のネコでもメスの X 染色体の不活性化が起こります。ネコの毛を茶色や黒色にする遺伝情報は X 染色体上にあるため、毛を作る細胞でどちらの X 染色体が働くかによって茶色と黒の不規則な模様が決まるというわけです。



③ 遺伝情報とは何か

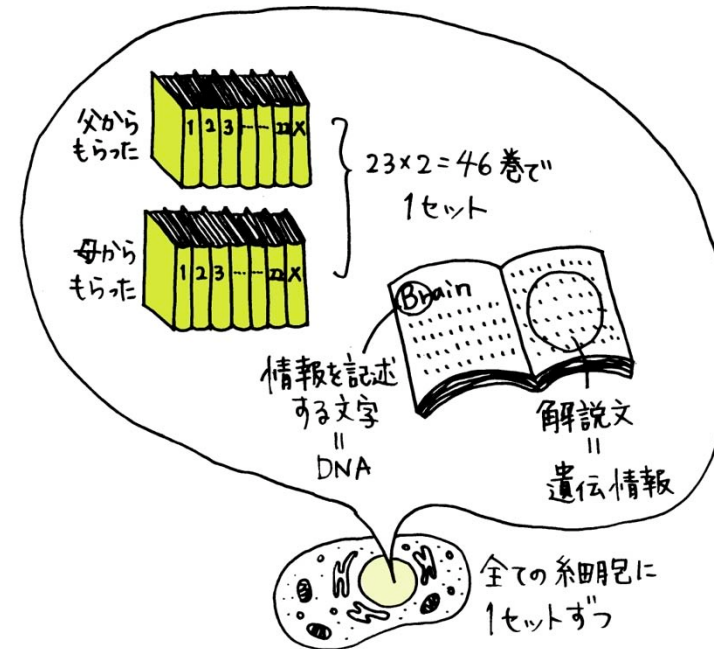
ここまで読んで 「そもそも遺伝情報って？染色体が働くってどういうこと？」と思った方もいるかもしれません。

生物の体で起こるあらゆる現象は遺伝情報にもとづいています。遺伝情報を伝える DNA が細胞の中の核と呼ばれる部分に入っているのは、聞いたことがあるのではないのでしょうか。核は直径わずか 1/100 mm の構造です。一方、ヒトの全遺伝情報を含む DNA は全長 2 m にも及びます。そこで、DNA は 46 本に分割されてタンパク質などの物質とともに染色体をつくり、コンパクト化されて小さな核の中にしまわれています。

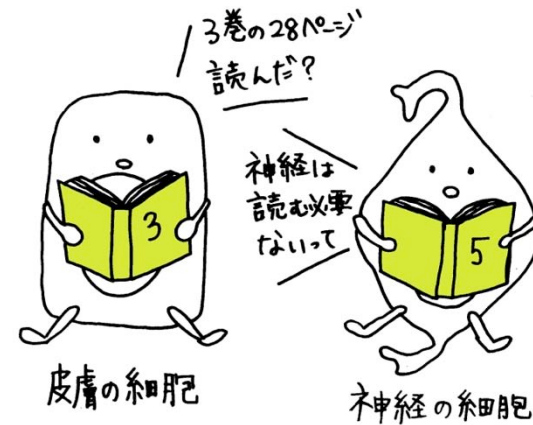


遺伝情報と DNA と染色体の関係、イメージできたでしょうか。これらはよく 46 巻セットの百科事典になぞらえて説明されます。例えば、「脳」に関する情報が知りたければ、百科事典の何巻目かの該当ページという具合に、脳に関することが書かれているいくつかの項目の解説を読めばよいのです。百科事典＝染色体、文字＝DNA、文章＝遺伝情報に置きかえて想像してみてください。

ヒトの体をつくっている細胞はおよそ 60 兆個。すべての細胞は分裂のたびに 46 本の染色体を 1 セットずつ受け継いでいます。

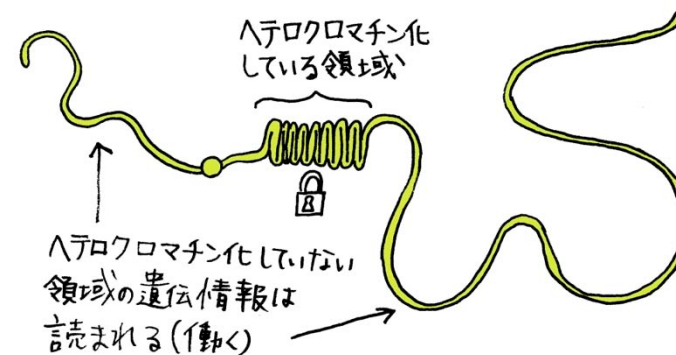


ヒトの 60 兆個の細胞はすべてが同じ性質のものではなく、皮膚ならば皮膚の細胞、神経ならば神経の細胞というように数百種類の異なる性質を持っています。DNA が伝える遺伝情報とは、いわばタンパク質の設計図で、その数およそ 2 万種類。この中から、細胞の種類ごとに必要なタンパク質のセットをつくるための設計図が読み出されます。皮膚なら皮膚の、神経なら神経のタンパク質のセットがあります。つまり、46 本の染色体のうち、どの染色体のどの部分を読み取っているかは、細胞によって違うのです。このような仕組みを専門的な言葉では、“エピジェネティクス”といいます。



様々な生命現象は、染色体のどこにある遺伝情報を、どのタイミングで、どのくらい読み取るかを緻密に制御し、タンパク質の働きをコントロールすることで成り立っています。この制御がうまくいかないと、様々な疾患を引き起こしてしまいます。

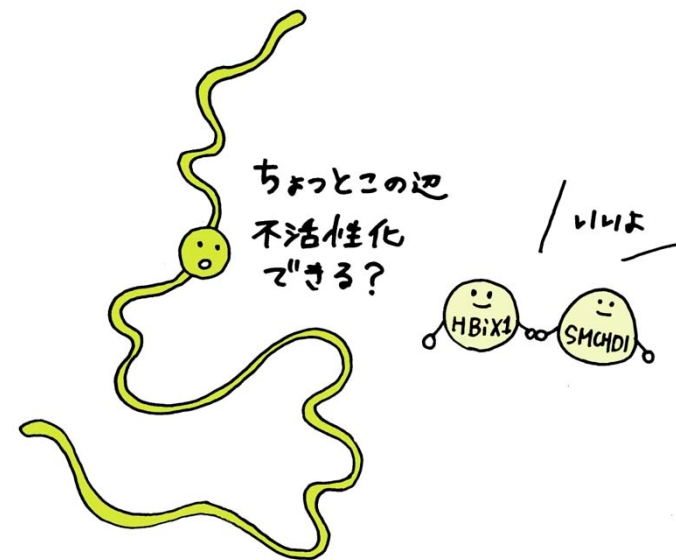
私たちが研究している染色体の凝縮は遺伝情報読み取りの制御方法のひとつで、一言でいえば「読み取り不要な部分をロックする仕組み」。染色体が小さく折りたまれる（ヘテロクロマチン化する）ので、その部分の遺伝情報が読まなくなるのです。凝縮は染色体の様々な領域で起こりますが、中でも女性の働かない X 染色体は細胞分裂の時以外も丸ごと凝縮してしまうので、染色体折りたたみの仕組みを調べる材料としても注目されてきました。



④ 研究が拓く可能性

私たちは、HBIx1 タンパク質と SMCHD1 タンパク質が女性の細胞で起こる X 染色体の凝縮をつかさどっていることを明らかにしました。前の章にある通り、染色体の凝縮は遺伝情報の制御法のひとつであり、細胞が正常に機能するためには不可欠な仕組みです。今回の発見はすぐに病気の治療や予防につながるものではありませんが、私たちの研究成果をもとに新しい技術が発展していくことを期待しています。

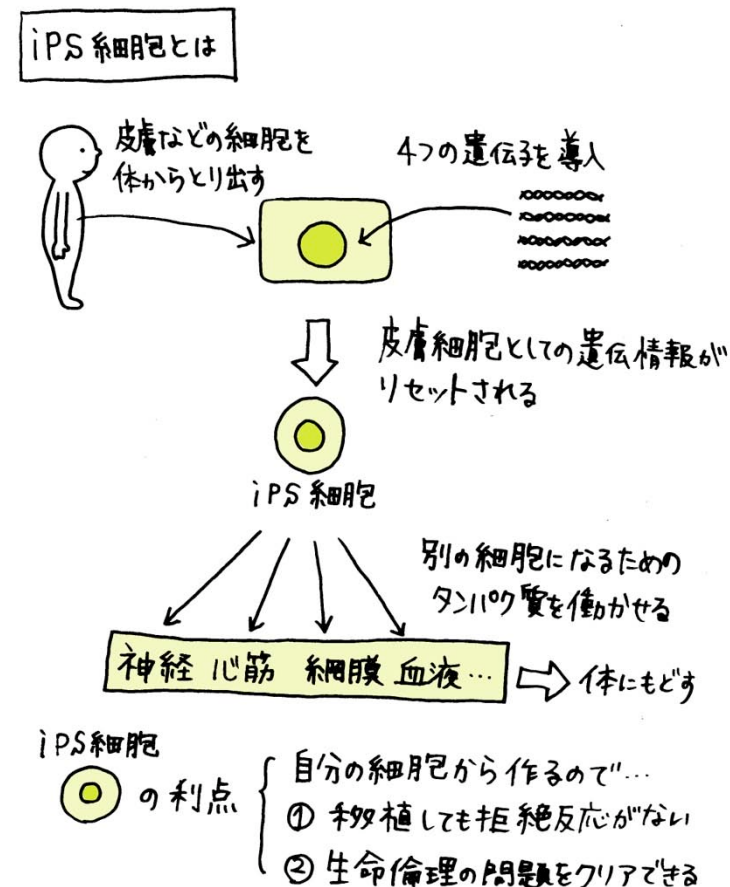
私たちの研究が皆さんの生活とどのように結びついていくのか、イメージするための材料として3つの可能性を紹介します。



(1) 細胞の性質を変える技術

ノーベル賞で話題になった iPS 細胞のすごいところは、細胞が読み取っている遺伝情報のセットがリセットされて、何にでもなれる性質の細胞に戻っていることです。応用すれば自分自身の細胞（例えば皮膚細胞）を元にして必要な細胞を用意できるようになることから、再生医療の分野で大きな期待が寄せられています。

ただし、iPS 細胞の医療への実用化にはまだまだハードルがあり、そのひとつに現在の手法では iPS 細胞化する効率が悪いことが挙げられます。Hbix1 や SMCHD1 の働きを利用して細胞の遺伝情報を簡単にリセット、変更する技術が開発されれば、iPS 細胞作製法の改善につながると考えています。

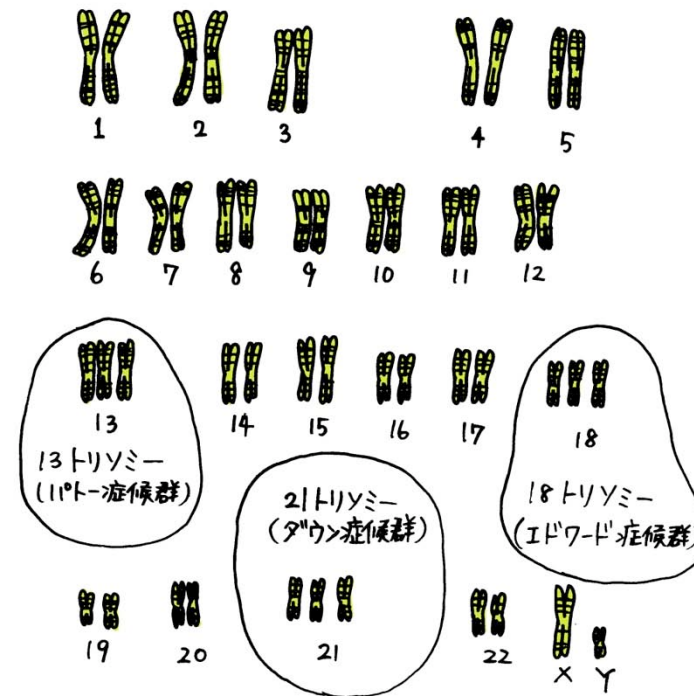


(2) 染色体数による障害の緩和

本来なら2本で1組のはずの常染色体を3本持つ「トリソミー」のように染色体の本数が変わると、疾患や致命的な影響をもたらします。X染色体を不活性化するのと同じように、余分な染色体を凝縮させて押さえ込むことができるようになれば、トリソミーによる遺伝的な障害を緩和することが可能になるかもしれません。

(3) 筋ジストロフィーやがんへの関与

つい最近、私たちが見い出しているヘテロクロマチンタンパク質が、ある種の筋ジストロフィー発症やがんの発症に関与していることが報告されました。今回明らかにした仕組みがこれらの疾患の原因解明つながればと期待しています。



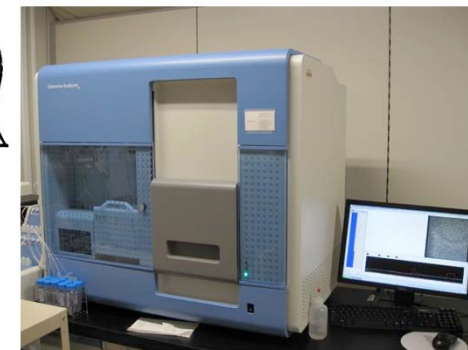
13, 18, 21 番以外の染色体トリソミーは、ほとんどの場合、出生前に死んでしまう。

おわりに

科学研究の発展と技術の進歩は表裏一体です。膨大なサンプルを端から解析していく方法は、ほんの最近までは非常に多くの労力と時間を必要とするものでしたが、質量分析計と次世代 DNA シーケンサーが今回のような研究を可能にしてくれました。また、タンパク質の詳細な働きを特定するためには分子イメージングによる染色体の観察が不可欠でした。実は、単独の研究室がこれだけの最新設備と多様な手法を組み合わせた研究を行っていること自体が、世界に誇れることだと自負しています。

ヒトゲノム計画 (2000年に完了) では
何千人もの研究者が10年かけて
解析したヒトの全DNA配列で"うが".....

3日で"
解読"はす



次世代DNAシーケンサー

今回発見したような様々なタンパク質と分子が連携した仕組みが、正確かつ複雑に積み重なることで生命は維持されています。バー小体も一度できてしまえば終わりではなく、細胞分裂するときには染色体を正しく2つの細胞へ受け継ぐためにいったん壊して、分裂が終わったら再び分裂前と同じ方のX染色体を凝縮させて、という気の遠くなるようなことをそれぞれの細胞が行っているのです。



そんな複雑で巧妙な遺伝情報の仕組みをひとつでも多く解明し、さらにそれらを操作する技術を開発するべく私たちは研究に打ち込んでいます。ここまで読んで興味を持ってくれた学生や研究者の皆さん、ぜひ研究室の戸を叩いてください。

北海道大学 大学院先端生命科学研究院

分子細胞生物学的研究室

<http://www.lfsci.hokudai.ac.jp/labs/infgen/>