

令和3年3月31日
国立大学法人 浜松医科大学
学校法人 東京農業大学

DNA スイッチのオンからオフへの 段階的な進行を発見

<研究成果のポイント>

- *Tsix*による *Xist*の DNA スイッチのオンからオフへの段階的な進行を発見
- 「変換期」、「抑制開始」、「抑制維持完了」の3段階を確認
- 本研究成果は DNA スイッチ機構の分子基盤の理解に貢献

この研究成果は、米国科学雑誌「Cell Reports (セルリポーツ)」に
[日本時間3月31日午前1時](#)に公表されました。

<概要>

浜松医科大学分子生物学講座の大畑樹也助教のグループは、同先進機器共用推進部、国立病院機構東京医療センター、東京農業大学、理化学研究所、東京工業大学、チューリッヒ工科大学(ETH)との共同研究により、*Tsix*による *Xist*の DNA スイッチ^{*1}は、「変換期」、「抑制開始」、「抑制維持完了」の各段階を経て、オンからオフに変換されることを明らかにしました。この成果は、米国科学雑誌「Cell Reports (セルリポーツ)」に[日本時間3月31日午前1時](#)に公表されました。

<研究の背景>

私たちの体をつくる細胞は、基本的に同じ遺伝情報を共有しています。それぞれの細胞がそれぞれの役割を果たすために、多数ある遺伝子の一部のみが利用され、その他の遺伝子はその働きが抑えられています（働いている状態：DNA スイッチがオン、働いていない状態：DNA スイッチがオフ）。このような、遺伝子の働きを調節する機構はエピジェネティクスと呼ばれており、その実態はヒストンタンパク^{*2}への化学修飾、クロマチン構造^{*3}の変換、DNAへの化学修飾^{*4}などが知られています。DNA スイッチのオンからオフへの切替えは、胚の発生時や、細胞の分化時、また一部の病気などにも見られます。その変化の過程を知ることはとても重要ですが、解析のためのサンプルの量、純度、同調性などの問題があり困難でした。

<研究手法・成果>

我々を含む複数のグループは、*Xist*^{*5} 遺伝子の cis-NATs^{*6} である *Tsix*^{*7} 遺伝子が、*Xist* 遺伝子のスイッチをオフにできることを明らかにしてきました。本研究では、この *Tsix* 遺伝子を人工的に働かせることができる細胞を作りました。この細胞により、*Tsix* を働かせた際 *Xist* のスイッチがどのようにオンからオフへと切り替わるのか、その過程を詳細に解析することが初めて可能となりました。

その結果、*Tsix* による *Xist* のスイッチオフは、3つの段階を得て完了することがわかりました。「第1段階：変換期」では、*Xist* の発現を調節するプロモーター^{*8} 領域のクロマチン構造の一時的な弛緩が観察されました。「第2段階：抑制開始」は、*Xist* の発現オフに伴い、ヒストンタンパクへの化学修飾群の同調的な変化が観察されました。この際、クロマチン構造変化や DNA への化学修飾変化は観察されませんでした。最終段階である「第3段階：抑制維持完了」まで移行すると、ヒストンタンパクへの化学修飾変化に加え、クロマチン構造変化や DNA への化学修飾変化も確認できました。この段階まで進行すると、*Tsix* がなくても *Xist* のスイッチはオフのまま保たれることがわかりました。このように、*Tsix* による *Xist* のスイッチオフは、段階的に進行することが明らかとなりました。

<今後の展開>

DNA スイッチ機構のさらなる解明

本研究成果は、数多ある DNA スイッチ機構の一つ、転写による DNA スイッチ機構 (*Tsix* 型 DNA スイッチ機構と命名) の一部を明らかにしたにすぎません。また、本研究は一遺伝子座に着目したおかげで詳細な解析が可能になりましたが、たった一遺伝子座しか解析できなかったにすぎない、とも言えます。本研究成果を踏まえ、今後は *Tsix* による *Xist* 遺伝子座のスイッチ機構のさらなる詳細な解析および *Tsix* 型 DNA スイッチ機構全般のダイナミクス解析に加え、他のスイッチ機構との比較解析へと研究を展開したいと考えています。

DNA スイッチ機構の破綻による多くの疾患の例が知られています。我々の研究成果は小さな一歩ですが、その積み重ねによる DNA スイッチ機構の全容解明、疾患治療応用への貢献を目指し、一つ一つ研究を重ねて行きたいと考えています。

<用語解説>

- *1 DNA スイッチ：DNA にはまるで「スイッチ」のような仕組みがあり、その切り替えによって遺伝子の働きが変化する。NHK スペシャル シリーズ人体 II 「遺伝子」第2集「DNA スイッチ」が運命を変える」参照。
- *2 ヒストンタンパク：DNA を巻きつかせて収納する 8 量体のタンパク。その化学修飾は遺伝子発現調節などに影響を与える。
- *3 クロマチン構造：クロマチンとは DNA とタンパク質の複合体であり、その基本単位はヒストンの周囲を DNA が巻きついたヌクレオソーム。ヌクレオソームの凝縮の程度がクロマチン構造および遺伝子発現調節に影響を与える。
- *4 DNA への化学修飾：DNA 塩基の炭素原子にメチル基が付加される化学反応。哺乳類などでみられるシトシン残基へのメチル化は、遺伝子発現調節に抑制的に働く。
- *5 *Xist* : *X*-*inactive specific transcript*. 哺乳類の X 染色体不活性化を開始する非コード RNA。本研究では哺乳類のモデル生物であるマウス（ハツカネズミ）の *Xist* に着目。
- *6 cis-NATs : cis-Natural Antisense Transcripts. ある遺伝子に対して、同じ領域から逆方向に転写される転写産物であり、その遺伝子に対して一部もしくは全部がオーバーラップしている。
- *7 *Tsix* : *Xist* の cis-NATs. *Xist* の発現を負に調節する。
- *8 プロモーター：遺伝子の転写の開始に関与する遺伝子上流領域。このプロモーター上のヒストンタンパク修飾、クロマチン構造、DNA への化学修飾といった変化がその遺伝子発現に影響を与える。

<発表雑誌>

Cell Reports (セルリポーツ)

<論文タイトル>

Dynamics of transcription-mediated conversion from euchromatin to facultative heterochromatin at the *Xist* promoter by *Tsix*

<著者>

Tatsuya Ohhata, Kazuki Yamazawa, Asuka Miura-Kamio, Saori Takahashi, Satoshi Sakai, Yuka Tamura, Chiharu Uchida, Kyoko Kitagawa, Hiroyuki Niida, Ichiro Hiratani, Hisato Kobayashi, Hiroshi Kimura, Anton Wutz, and Masatoshi Kitagawa

<研究グループ>

本研究は、浜松医科大学分子生物学講座を中心に、同先進機器共用推進部、東京医療センター、東京農業大学、理化学研究所、東京工業大学、チューリッヒ工科大学(ETH)との共同研究として行われました。

<研究支援>

本研究は、日本分子生物学会 若手研究助成 富澤純一・桂子基金、東京農業大学生物資源ゲノム解析センター生物資源ゲノム解析拠点事業、浜松医科大学 若手研究支援事業、日本学術振興会科学研究費補助金「科研費番号JP16K07249, JP20K06541」(研究代表者・大畑樹也)および日本学術振興会科学研究費補助金「科研費番号JP18H05527」(研究代表者・木村宏)の支援によって行われました。

<報道解禁日時>

日本時間 3月31日午前1時

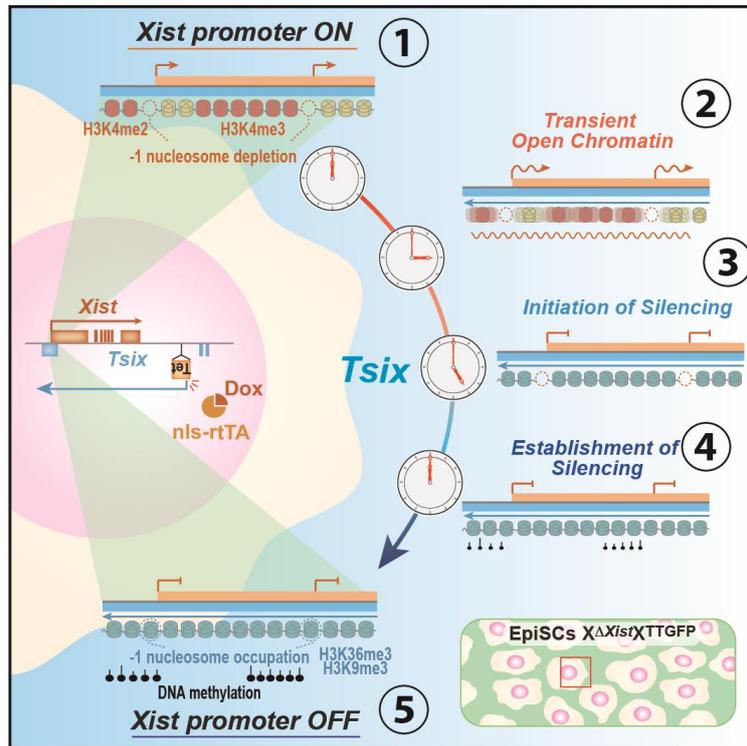
<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 分子生物学講座
〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1
助教 大畑 樹也

Tel/Fax: 053-435-2323

E-mail: ohhata@hama-med.ac.jp

<参考図>



本研究成果の概念図 (Ohhata T et al., Cell Reports 2021 より改変)

Tsix による *Xist* の DNA スイッチはオンからオフに段階的に進行する。*Xist* の DNA スイッチがオンの状態「①: *Xist* promoter ON」に *Tsix* を働かせると、*Xist* の DNA スイッチは「変換期 / ②: Transient Open Chromatin」、「抑制開始 / ③: Initiation of Silencing」、「抑制維持完了 / ④: Establishment of Silencing」の3段階を経て、*Xist* の DNA スイッチがオフの状態「⑤: *Xist* promoter OFF」へと進行する。