

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		不活性 X 染色体におけるヘテロクロマチン形成機構とその役割の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Elucidation of mechanism for heterochromatin formation on inactive X chromosome			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)オブセ	名)チカシ	研究期間 B	2012 ~ 2014 年
	漢字 CB	小布施	力史	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	Obuse	Chikashi	研究機関名	北海道大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		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 教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>近年、エピゲノム依存的なゲノム情報制御の原理とその破綻による各種疾病発症機構の解明は生命科学の新たな中心テーマとなっている。これまでに、ヘテロクロマチンの構成成分である HP1 と相互作用する分子を網羅的に明らかにする過程で、そのひとつである HBiX1 が SMCHD1 と複合体を雌の不活性 X 染色体に濃縮されていることを示した。本助成により、ヒストン修飾、それを認識してクロマチンに結合する HP1、HP1 と結合する不活性 X 染色体に局在する HBiX1 および SMCHD1、不活性化に必須な非コード RNA である XIST の相互の関係を明らかにするとともに、それぞれに結合する因子、染色体上の同定した領域を通して、不活性 X 染色体上でのヘテロクロマチンの実態を明らかにすることを目的とした。次世代シーケンサーを用いた ChIP-seq 解析により、ヒト X 染色体上では、HP1 の足場となる H3K9me3 で修飾された領域とポリコム複合体が関与する H3K27me3 に修飾された領域が数十 Mb ごとにドメインを形成し、互いに排他的に配置されている事が明らかとなった。また、HBiX1 と SMCHD1 に分布の解析により、異なるヒストン修飾を持つ二つのドメインをリンクすることにより凝縮したクロマチン構造を形成していることが明らかとなった。さらに、マウスの MEF を用いて、SNPs により X 染色体の活性アリルと不活性アリルを区別した ChIP-seq を行い、ヒトの ChIP-seq 解析で得られた結果は不活性 X 染色体上を反映している事を確認した。</p>					
キーワード FA	エピジェネティクス	ヘテロクロマチン	不活性 X 染色体	クロマチン	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}		発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}		発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}		発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Recently, the technologies using the genome sequencing data allow us to study so called “Epigenetics”. In addition to gene regulation relating to development and differentiation, epigenetics are now shedding light on mechanisms inducing various diseases. X inactivation is one of representative example of epigenetic regulation, and highly compacted structure of inactive X (called Barr body) thought to prevent activation of genes on the chromosome. We have revealed that a newly identified HP1 binding protein, HBiX1, associate with SMCHD1, and is enriched in inactive X chromosome to form Barr body.

To understand how this protein-RNA complex induces higher order structure, we mapped enrichment of HBiX1, SMCHD1, and relating epigenetic marks, H3K9me3 and H3K27me3 in human cells (hTERT-RPE) by ChIP-seq analysis using next generation sequencer. H3K9me3 and H3K27me3 were enriched in inactive X chromosome and they form several dozen Mb domains. Interestingly, these domains were observed along the X in a mutually-exclusive manner. In addition, analysis of distribution of HBiX1 and SMCHD1 suggested that the HBiX1-SMCHD1 complex binds to H3K9me3 domains through HP1 and H3K27me3 domains through XIST RNA, and links two types of domains on X chromosome to form compact structure. Moreover, to distinguish between active and inactive alleles using SNPs, we employed MEF obtained from a mouse mating lab-strain, B6, and Japanese endemic strain, MSM, and performed ChIP-seq analysis. The analysis using the MEF revealed that the result of ChIP-seq analysis on human X chromosome reflects that on inactive X chromosome.