

## Defects in dosage compensation impact global gene regulation in the mouse trophoblast

酒田, 祐佳

<https://doi.org/10.15017/1931751>

---

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : © 2017. Published by The Company of Biologists Ltd.

氏 名：酒田 祐佳

論 文 名：Defects in dosage compensation impact global gene regulation in the mouse trophoblast

(遺伝子量補償の破たんはマウス栄養膜細胞における遺伝子発現制御に広範な影響を及ぼす)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

X染色体不活性化を担う *Xist* RNA は、哺乳類の雌の胚発生過程における最も重要なエピジェネティック制御因子の一つである。*Xist* RNA には種間で保存された反復配列が複数存在する。そのうち 5' 領域に存在する A リピートは、*Xist* RNA が有する転写抑制機能に必須であることが ES 細胞の分化系を用いた解析から明らかにされている。我々は、この A リピートを含む 5' 領域を欠失した改変 *Xist* アリル (*Xist*<sup>CAG45'</sup>) を新たに作製し、マウスに導入した。胚において発現された *Xist*<sup>CAG45'</sup> RNA は、正常な *Xist* RNA 同様、これを発現する X 染色体を覆うものの、この染色体に載る X 染色体連鎖遺伝子の発現を抑制できなかった。この *Xist*<sup>CAG45'</sup> アリルを父親から受け継いだ雌の胚では、野生型胚で観察される胚体外組織におけるインプリント型 X 染色体不活性化が実質的に破たんしていた。しかし、胚体外組織に属する栄養膜細胞を用いたアレル特異的な RNA シークエンスの結果、意外にも *Xist*<sup>CAG45'</sup> RNA によって覆われた X 染色体上の遺伝子の一部は転写が抑制されていることがわかり、*Xist*<sup>CAG45'</sup> RNA には限定的ながらも転写を抑制する機能が残されていることが明らかとなった。トランスクリプトーム解析の結果、さらに興味深いことに、インプリント型 X 染色体不活性化の破たんは、ゲノム全体の遺伝子発現に対して予想以上に重大な影響を及ぼすことがわかった。雌の体細胞における遺伝子量補償機構は、雌雄間における X 染色体連鎖遺伝子量の差を補償するのみならず、ゲノム全体に及ぶ、より広範な遺伝子発現の制御に重要な役割を果たしていると思われる。