

Role of SmcHD1 in establishment of epigenetic states required for the maintenance of the X-inactivated state in mice

榊原, 祐樹

<https://hdl.handle.net/2324/2198517>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 :



(別紙様式2)

氏 名	榑原 祐樹			
論 文 名	Role of SmcHD1 in establishment of epigenetic states required for the maintenance of the X-inactivated state in mice			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	林 克彦
	副 査	九州大学	教授	目野 主税
	副 査	九州大学	教授	加藤 聖子

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

哺乳類のメスでは2本ある X 染色体のうちの1本の転写を不活性化することにより、オス (XY) と同等の X 染色体の転写量を保つことが知られている。この X 染色体不活性化はエピジェネティック修飾によって制御されている。SmcHD1 の機能欠損は、着床後のメスのマウス胚において不活性 X 染色体上の遺伝子の脱抑制を引き起こすことから、SmcHD1 は X 染色体不活性化の維持に役割を果たすことが示唆されているが、詳しいメカニズムは不明のままであった。

申請者らの本研究では、SmcHD1 の機能を欠損したマウス胚線維芽細胞 (MEF) において脱抑制された不活性 X 染色体上の遺伝子が、抑制型のヒストン修飾である H3K27me3 の集積の局所的な減少を伴うことを見つけた。さらに、これらの遺伝子の多くは、野生型の胚盤胞で H3K27me3 の集積が特に低い遺伝子と重なっていた。また、X 染色体不活性化がすでに確立し、維持されているメスの MEF では SmcHD1 の機能を阻害しても、X 染色体の不活性化状態が損なわれることはなかった。以上の結果から、X 染色体不活性化の初期段階に H3K27me3 の集積の程度が低い遺伝子座においては、その後 SmcHD1 が H3K27me3 や他のエピジェネティック修飾の取り込みを促進していることが示唆された。しかしながら、SmcHD1 が存在しない場合、それらの遺伝子座のエピジェネティック状態は着床後に至っても胚盤胞期のままであると考えられ、その後の発生段階における X 染色体の不活性化状態の維持が最終的に損なわれるであろうと予想された。

以上の成績はこの方面に新たな知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文の内容について、各調査委員より専門的観点から種々の質問を行なったが、いずれにおいても適切な回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格とした。