

図3 センスとアンチセンスの関係
センスとアンチセンスの関係をわかりやすく示すため、転写されている二重らせんを描いた。センス遺伝子（センスDNA鎖）とRNA、そして最終産物であるタンパク質が、同じ配列をもつ。

図4 Xist（センス遺伝子）と Tsix（アンチセンス遺伝子）の構造を比較
染色体（二重らせん）のセンスDNA鎖にあるXist遺伝子と、それに対応するアンチセンスDNA鎖のTsix遺伝子を詳しく示した。色のついた四角は、遺伝子のエクソンを表す。オレンジ色がXist、紫色がTsix。1kbは1キログラム対。

子の配列は、二重らせんのそれぞれの鎖に刻まれていることになる。

このアンチセンス遺伝子 *Tsix* も、*Xist* 遺伝子と同様に、タンパク質をコードせず、RNAを発現するものと考えられている。私たちはここ数年、X染色体不活

性化における、このアンチセンス遺伝子の役割を調べるため研究を続けている。

その結果、このアンチセンス遺伝子は、*Xist* 遺伝子（センス遺伝子）の発現を抑制する働きをもつことがわかってきた。

いったいどのような仕組みで、二重ら

せんの一方の遺伝子が、もう一方の遺伝子を抑制するのだろうか。さらに詳しく調べると、アンチセンス遺伝子 *Tsix* は、同一X染色体上にある *Xist* 遺伝子の、発現を調節する部位（プロモーターDNAという）に影響を及ぼすことがわかった。つまり、その部位のクロマチン形成に影響を及ぼしているのである。一般的に、遺伝子の発現は染色体を構成するクロマチンの状態によって制御される。*Tsix* 遺伝子の及ぼすこうした効果が、アンチセンス遺伝子から発現したRNAの働きによるものなのか、あるいは、一方のDNA鎖で行われているアンチセンス遺伝子の転写そのものが、他方のDNA鎖の転写を妨害しているのかはまだ不明で、現在解析を続けている。

続々発見される機能性RNA

Xist 遺伝子が発見された当初は、タンパク質をコードせず、RNAを発現する遺伝子は、今ほど注目されていなかった。こうした遺伝子から発現したRNAのなかで、RNAが機能を発揮するものは、

リボソームRNA (rRNA) や転移RNA (tRNA) ぐらいしか知られていなかった。

ところが、ゲノムプロジェクトでさまざまな生物のゲノム配列が明らかになり、予想外のゲノム領域からRNAが発現していることがわかってきた。こうしたRNAの多くはまだ機能が不明であるが、「機能性RNA」と呼ばれ、現在、大きな注目が寄せられている。そして、その生物学的意義は何なのかを探るため、激しい研究競争が繰り返されている。

Xist や *Tsix* 遺伝子から作られるRNAはメッセンジャーRNA (mRNA) タイプで、他の生物でもこのようなタイプのRNAが数多く存在すると思われる。そのうちどの程度が本当に意味のある機能性RNAであるかは、現時点ではまだ不明だ。

RNAをめぐる研究の新しい波

機能性RNAの研究は、RNA干渉 (RNAi) という分子機構の研究とも密接に関係している。RNA干渉は、遺伝子発現を抑制するための実験技術として一躍注目を浴び、広く利用されるようになったが、

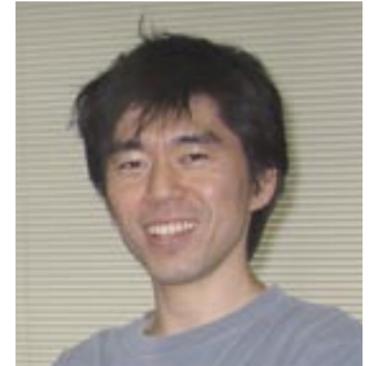
それだけでなく、細胞内で重要な役割を果たしていることも明らかになってきた。小さいRNA分子が、遺伝子の発現を制御（転写時および転写後の両方において）していることが、多くの生物種で見いだされてきているのである。さらに、分裂酵母では、セントロメアやテロメアなどのヘテロクロマチン構造の形成にも、こうした小さいRNA分子が重要な役割を果たしていることが示されている。

上述した *Xist* によるX染色体のヘテロクロマチン形成（不活性化）や、アンチセンス遺伝子 *Tsix* による *Xist* のクロマチン構造の制御にも、RNAi機構がかかわっている可能性がしばしば議論されるが、これまでのところそれを支持する実験結果は報告されていない。

このような背景を追い風にして、今、RNAによる遺伝子発現調節や、クロマチンの修飾・構造の制御といった研究が、急速に進展している。他の生物やシステムから得られる知見と今後私たちが行う *Xist* や *Tsix* の解析から得られる知見を比較し、それらの間の共通点と相違点を検

討することで、X染色体の不活性化の機構のみならず、染色体研究の新たな方向性が見えてくるかもしれない。

*1 ゲノムのサイズ 1倍体のゲノムサイズを示した。ヒトなどの2倍体生物では、細胞の中に2セットのゲノムが含まれる。



佐渡 敬(さど・たかし)
遺伝子改変を施したマウスの胚を用い、X染色体不活性化の分子機構の研究を行っている。X染色体不活性化研究に携わるようになって間もない大学院時代に *Xist* 遺伝子が単離された。それ以来、自分も分子レベルの解析を続けつつ、世界のX染色体不活性化研究の発展を肌で感じてきた。しかし、自分がこんなにX染色体にはまるとは・・・。

エピジェネティック

角谷徹仁

総合研究大学院大学教授遺伝学専攻/情報・システム研究機構国立遺伝学研究所教授

遺伝情報の実体は塩基配列に書き込まれているが、塩基配列以外の形で遺伝子機能の変化が細胞分裂後に伝わることもある。このような「エピジェネティック」な現象を研究する分野は「エピジェネティクス」と総称される。

エピジェネティックな制御の役割の一つは、多細胞生物の個体発生中に、組織あるいは領域に特異的な遺伝子発現を細胞分裂後も維持することである。このように発生を制御するエピジェネティックな情報は、世代ごとに再プログラムされる。一方で、エピジェネティックな情報が世代をこえて伝わり、塩基配列には変化がないに

もかわらず、突然変異と同様にふるまうという奇妙な現象も植物で知られている。

エピジェネティックな目印の実体の一つは、DNAのシトシン残基のメチル化である。DNAにメチル基をつけるのは、DNAメチル化酵素と呼ばれる酵素である。この酵素の遺伝子が機能を失ったマウスは、発生が初期で止まり死ぬ。つまり、DNAメチル化による遺伝子制御が、マウスの発生に必要なことがわかる。

哺乳類よりも単純な、植物や菌類でもDNAのメチル化は見つかる。私たちの研究室では、エピジェネティックな制御の役割を理解するため、シロイヌナズナという

植物の、DNAメチル化の突然変異体を使って研究を行っている (<http://www.nig.ac.jp/labs/AgrGen/home-j.html>)。DNAメチル化の低下した変異体では、遺伝子発現の変化やゲノム構造の変化によって、種々の発生異常が誘発される。これらの発生異常の原因遺伝子を同定するのに、私たちは染色体上での遺伝的連鎖を利用している。

メチル化の変化が遺伝子発現に異常をもたらす、それが原因で発生に異常が引き起こされていた例が2例見つかった。そのうちのの一つは、メチル化の低下により、ある遺伝子が、本来発現されない組織で

発現したことで、開花が遅れ、葉を作りつづけたものである。もう一つは、逆に、メチル化の上昇により、遺伝子の発現が抑制され、枝分かれパターンが異常になったものである。メチル化の程度がエピジェネティックな多様性をもたらす原因遺伝子を、遺伝学の古典的な手法である連鎖解析で同定できたわけである。また、別の発生異常は、低メチル化にともなって、トランスポゾン（可動性DNA因子）の抑制が解除されて、ゲノム中で場所を変えたためであった。DNAメチル化によるエピジェネティックな制御が、遺伝子発現パターンの継承やゲノム構造の安定化に寄与していることがわかる。

特定の配列にエピジェネティックな目印をつける仕組みも、未解明の興味深い問題である。少なくとも植物では、二本鎖RNAの発現を誘導すると、それと同じ配

列のDNAが新たにメチル化されることがわかっている。RNAによるエピジェネティックな制御が、哺乳類のX染色体や、セントロメアの機能にも関連していることを示す証拠が得られつつある（本誌の佐渡氏や深川氏の記事でも紹介）。

エピジェネティクスは、まだ謎の多い分野であるが、今後も予想外の展開が期待できる。

図1 枝分かれパターンが異常なシロイヌナズナ変異体。



図2 野生型のシロイヌナズナ(左)と、葉が形成されつづけている変異体(右)。