

分担研究報告書

3D-FISH法を用いたATR-X遺伝子と グロビン遺伝子の空間配置の解析による  
ATR-X症候群の病態解明に関する研究

研究分担者 田辺 秀之 総合研究大学院大学 准教授

研究要旨

研究要旨 ATR-X症候群患者由来の培養細胞を用いて、ATR-X遺伝子領域（Xq21.1）と グロビン遺伝子領域（16p13.3）の空間配置の特性を3D-FISH法により検討した結果、16pとXq染色体テリトリーの高頻度な隣接（chromosome kissing）が観察され、健常者のものと異なることが見出された。BACクローンをを用いた3D-FISH法により遺伝子キッシングが見られるかどうか、空間配置相互作用の観点から引き続き検討を進める。

A. 研究目的

ATR-X症候群の責任遺伝子はXq21.1に局在するATR-X遺伝子であり、ATR-Xタンパク質のエピジェネティクス制御の破綻によってサラセミア、精神遅滞などを特徴とした多彩な症状を呈すると考えられている。本分担研究では、ATR-X遺伝子が存在するX染色体長腕特異的ペインティングプローブ及びサラセミアを引き起こす原因となる グロビン遺伝子領域が存在する16番染色体短腕特異的ペインティングプローブ、および関連する遺伝子領域を含んだBAC DNAクローンを調整し、3D-FISH法により関連する染色体テリトリー（CT）と遺伝子領域の空間配置の特性を調べることを目指した。

B. 研究方法

ATR-X症候群患者由来の培養繊維芽細胞及び健常人由来の培養繊維芽細胞を用いて、3次元構造を維持した細胞核の固定を行い、16pとXqペインティングプローブおよびBAC DNAプローブをハイブリダイズされ、共焦点レーザー顕微鏡により、画像スキャンを行い、両CTと遺伝子領域の空間配置解析を行った。

（倫理面への配慮）

ATR-X症候群患者由来および対照としての健常人由来の培養繊維芽細胞の使用に際して、すでに個人情報の連結不可能匿名化がなされ、研究倫理上、品質管理上、ともに十分配慮されている。

C. 研究結果

3D-FISH法により、16p CT、Xq CTおよびATR-XとHBA遺伝子領域の空間配置の解析を行った。その結果、ATR-X症候群患者由来の細胞核では、16pとXq CTの高頻度な隣接（chromosome kissing）が観察された（約57%）。

しかしながらATR-XとHBAの両遺伝子間での遺伝子キッシングはこれまでのところ観察されなかった（14細胞核より）。CTの空間配置が関連する遺伝子発現に何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられ、遺伝子キッシングについての観察を引き続き進める。

D. 考察

ATR-X遺伝子はクロマチンリモデリング因子であるATR-Xタンパク質をコードしている。そのエピジェネティクス制御の破綻が、核内CTの空間配置の異常に結びつき、グロビン遺伝子の不適切な遺伝子発現の原因の一つとなっていると考えられる。今後も各種BAC DNA領域とペインティングプローブを組み合わせた3D-FISH法により、ATR-X遺伝子領域の空間的な相互作用領域の詳細を明らかにしていく。

E. 結論

ATR-X症候群の患者由来の細胞核では、16p CTとXq CTのkissing現象が高頻度に観察されたが、遺伝子間でのkissing現象は見出されておらず、検討を続ける。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし 2. 学会発表 なし

し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし  
2. 実用新案登録 なし  
3. その他 特になし

## 作成上の留意事項

### 1. 「A. 研究目的」について

- ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。

### 2. 「B. 研究方法」について

- (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。

(2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・

経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。

### 3. 「C. 研究結果」について

- ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。

### 4. 「F. 健康危険情報」について

・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。

### 5. その他

- (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。