

綜 説

エピジェネティクスと精神遅滞 「ATR-X 症候群」

和田 敬 仁

信州大学医学部社会予防医学講座遺伝医学分野

Epigenetics and Mental Retardation “ATR-X Syndrome”

Takahito WADA

Department of Preventive Medicine, Shinshu University School of Medicine

Key words: ATR-X, ATRX, epigenetics, chromatin remodeling, X-linked mental retardation
ATR-X, ATRX, エピジェネティクス, クロマチンリモデリング, X連鎖精神遅滞

I はじめに

雄ロバ (donkey) と雌馬 (mare) の合いの子はラバ (mule), 雄馬 (stallion) と雌ロバの合いの子は, 駄騾 (けってい: hinny) と呼ばれ, 後者は前者に比べ, 短い耳を持ち, たてがみや尾は毛が多く, 脚力が強い。両者は全く別な動物である。これは, 両親がロバと馬であり, その子どもの遺伝情報量は同じであるにもかかわらず, その親由来によって, 効果が異なることを示しており, この不思議な遺伝学的現象は3,000年前から知られていた¹⁾。

アデニン(A), シトシン(C), グアニン(G), チミン(T)の4塩基 (A/C/G/T) からなる, 30億塩基対により構成されているヒトゲノム情報の解読が2004年に終了した。タンパクをコードするヒトの遺伝子数は, 当初の予想より少なく, 2.0-2.5万個前後であると推測された²⁾。ヒトの体は200種類, 60兆個の細胞からなるが, その遺伝情報は, リンパ球などの一部の細胞を除き, 受精卵と同じである。正常な分化, 増殖, 機能を行うためには, 時間的にも空間的にも, 遺伝子発現が精密に調節されなければならない。

同じ遺伝情報を持つ多彩な細胞がそれぞれ機能するには, A/C/G/T以外の遺伝情報が必要であり, これを扱う学問がエピジェネティクスである。ラバ (mule)

と駄騾 (hinny) の例では, 両者とも A/C/G/T からなる遺伝子情報は同じであるので, 由来する親の遺伝情報が A/C/G/T 以外の手段で刻み込まれていることを示している。

エピジェネティクスは近年, 注目されている領域の1つである。生殖細胞系列でのエピジェネティクスの破綻は「精神遅滞」に関連し, 体細胞でのエピジェネティクスの破綻は「悪性腫瘍」と関連する。本稿では, 前者のなかで, 著者が取り組んでいる ATR-X 症候群 (X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome, MIM # 301040) についてレビューする。

II エピジェネティクス

エピジェネティクスは「DNAの配列 (A/C/G/T) に変化を起こさず, かつ細胞分裂を経て伝達される遺伝子機能の変化やその仕組み」または「それらを探求する学問」と定義される。エピジェネティクスに関する分かり易い解説書³⁾⁴⁾, Review が多数あるので, 本稿では, その説明は最小限にとどめる。

エピジェネティクスのメカニズムには, ゲノム DNA の CpG メチル化, ヒストンタンパクの修飾 (メチル化, アセチル化, リン酸化など), RNA, それらに伴うクロマチン構造の変化からなり, 相互に密接に関連している。

ヒト体細胞において, 約 2 m の DNA が数 μ m の細胞核内に収納されるために, ヒストンタンパクに巻

別刷請求先: 和田 敬仁 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部社会予防医学

きつきヌクレオソームと呼ばれる複合体を形成し、ヌクレオソーム構造の集合によりクロマチン構造が形成され、その集合体により染色体の基本構造が構築されている。クロマチン構造は146塩基のDNAがヒストンH2A, H2B, H3, H4各2分子の八量体から構成されるコアヒストンを約2回転巻きついたヌクレオソームを基本単位とする。ヒストンH3やH4のN末端を構成する20-30のアミノ酸は立体構造に乏しく、ヒストンテールと呼ばれ、リン酸化, アセチル化, メチル化などの修飾のターゲットとなり、この修飾パターン(ヒストンコード)により、クロマチン構造が変化し、ダイナミックな遺伝子発現, 発生・分化の制御を行っている。

一般にヒストンH3, H4のアセチル化は転写促進, 低アセチル化は転写抑制に関与する。ヒストンH3の9番目のリジン(H3-K9)のメチル化はセントロメアやテロメアのヘテロクロマチン領域に認められ転写抑制に、一方、4番目のリジン(H3-K4)のメチル化は転写促進に働く。特に、DNAのメチル化, ヒストンの脱アセチル化, ヒストンH3-K9のメチル化は互いに誘導し合い、遺伝子不活化のループを作っていると考えられている⁹⁾。

エピジェネティクスを端的に示す代表的疾患として、Prader-Willi症候群(PWS; 新生児期の低緊張, 乳児期以降の食欲増進と過食・肥満, 特徴的顔貌, 軽度精神遅滞, 外性器低形成を特徴とする)とAngelman症候群(AS; 重度精神遅滞, てんかん, 容易に引き起こされる笑い, ぎこちない動きなどを特徴とする)がある。両者は全く別の疾患であるが、両者とも患者の7割は15番染色体長腕q11-13領域の欠失により発症する。PWSでは父親由来の, ASでは母親由来の15番染色体に欠失を認める。すなわち、PWSでは父親由来の, ASでは母親由来の15番染色体でのみ発現する遺伝子が働かないことにより発症する。これは、常染色体上にある一対の対立遺伝子が、DNA配列は全く同じであるが、等価ではなく、親由来により遺伝子発現が異なること(ゲノム刷り込み現象)を示している。DNAの配列(A/C/G/T)以外の遺伝的因子(=エピジェネティクス)により、異なる親由来の情報刷り込まれていることがわかる⁹⁾。

III 精神遅滞

精神遅滞(mental retardation: MR)は、簡単にはIQが70以下, 18歳以前の発症と定義され、人口の

3-5%を占め、頻度の高い病態の1つである⁷⁾。男女比は1.3:1である。IQ<50の重度・中等度MR(IQ<50)の20-50%, 軽度MR(50<IQ<70)の75-80%は原因が不明であるが、重度・中等度MRの20-25%, 軽度のMR5-10%は遺伝学的要因が原因と見積もられている⁸⁾。OMIM(the Online Mendelian Inheritance in Man; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>)のデータベースによると、2004年の段階でMRを呈する遺伝性疾患として1,237疾患が登録され、このうち、333疾患(27%)がX染色体上にマップされている⁹⁾。現在、200以上の遺伝子の変異により精神遅滞をきたし、その10%がX染色体上にあることが分かっている。X染色体は、全ゲノムの4%を占めるに過ぎないことを考慮すると、X染色体には知能に関わる遺伝子の頻度が常染色体に比べ、10.1%対2.91%と高いことが分かる¹⁰⁾。MR男性の20-25%がX染色体上に責任遺伝子があると推測されている。

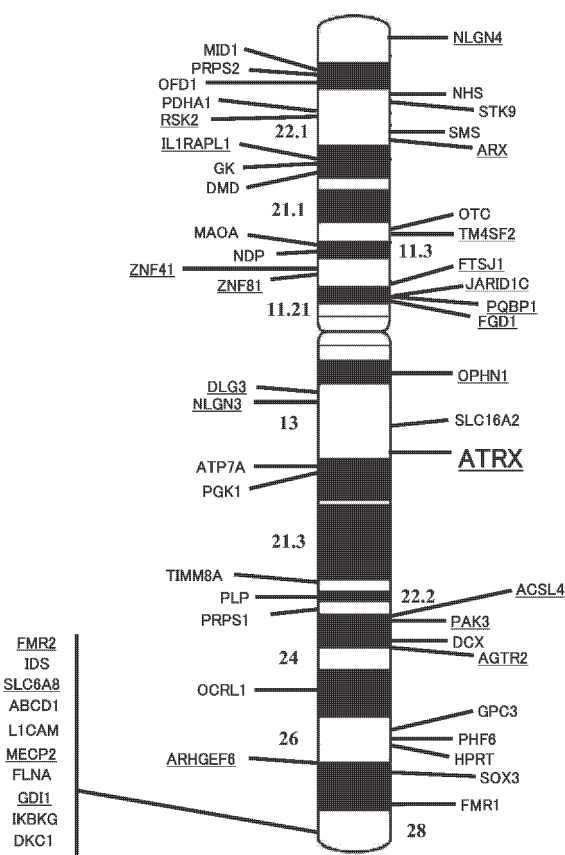


図1 現在までにクローニングされたX連鎖精神遅滞の遺伝子 (<http://www.rm.unicatt.it/xlmr/> から改変) 下線のある遺伝子は、非特異的X連鎖精神遅滞の責任遺伝子。

ATR-X 症候群

表1 非特異的X連鎖精神遅滞に関わる遺伝子の機能上の分類

- | | |
|---|--|
| A | 神経細胞の機能に関連する遺伝子 |
| | ・細胞骨格や神経細胞形態形成, 細胞内情報伝達に関わる遺伝子 |
| | ・ <i>OPHN1</i> , <i>PAK3</i> , <i>ARHGEF6</i> (<i>RhoGEF</i>), <i>FGD1</i> , <i>TM4SF2</i> |
| | ・シナプスでの分泌に関わる遺伝子 |
| | ・ <i>GDI1</i> , <i>IL1RAPL1</i> |
| | ・後シナプスのタンパク, シナプス形成に関係 |
| | ・ <i>NLGN4</i> , <i>DLG3</i> |
| | ・転写制御因子 |
| | ・ <i>ARX</i> |
| | ・その他 |
| | ・ <i>AGTR2</i> , <i>FMR2</i> |
| B | エピジェネティクスに関わる遺伝子 |
| | ・ <i>MECP2</i> , <i>ATRX</i> , <i>RSK2</i> , <i>ZNF41</i> , <i>ZNF81</i> , <i>JARID1C</i> |
| C | その他 |
| | ・RNAのスプライシング, 翻訳に関与 |
| | ・ <i>PQBP1</i> , <i>FTSJ1</i> |
| | ・代謝に関与 |
| | ・ <i>SLC6A8</i> , <i>ACSL4</i> |

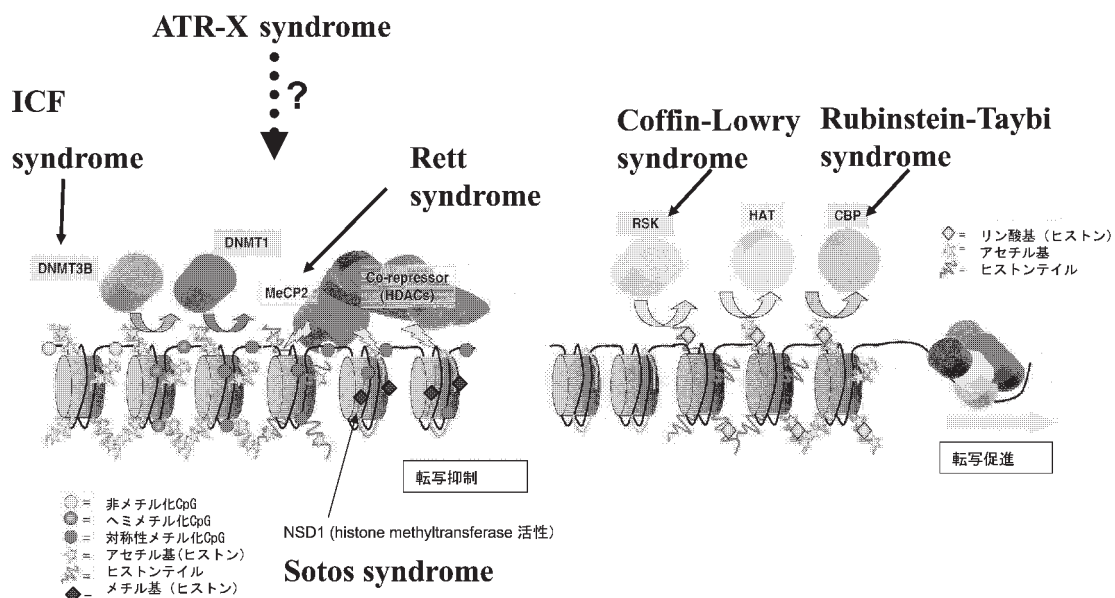


図2 クロマチン再構築に関わる疾患の責任部位と概略図 (文献12から改変)

本文参照; ATRX 蛋白はメチル化したヒストンに結合する HP1 (ヘテロクロマチンタンパク質; 図では省略されている) を介して, 転写抑制系に関わっていると考えられている。

DNMT: DNA メチル基転移酵素, HDAC: ヒストン脱アセチル化酵素, HAT: ヒストンアセチル化酵素

X連鎖精神遅滞 (X-linked mental retardation: XMR) は, MR に特徴的な症状を伴わない非特異的 XMR と, MR 以外に特徴的顔貌などの身体所見や検査所見を伴う症候性XMRに分類される。前者の責任遺伝子として現在までに, 20個以上の遺伝子が同定されているが¹¹⁾, コードされる蛋白の機能から, 細胞骨格, 細胞内情報伝達, シナプス形成, 細胞分化など神経細胞の機能そのものに関わる遺伝子群と, エピ

ジェネティクスに関わる遺伝子群に大きく分けられ, ATRX 遺伝子は後者に属す (図1, 表1)。

IV エピジェネティクスと精神遅滞

DNA メチル化, ヒストン蛋白の修飾あるいはクロマチン再構築に関わる遺伝子の変異が, 精神遅滞を中心とする多彩な症状を呈する症候群の原因となる (図2)。転写抑制機構の異常に起因する疾患として, 新規

DNAメチル化酵素DNMT3bをコードする *DNMT3B* 遺伝子を責任遺伝子とする ICF (Immunodeficiency, Centromeric instability, and Facial anomalies) 症候群, メチル化した CpG に結合するタンパク *MECP2* をコードする *MECP2* 遺伝子を責任遺伝子とする Rett 症候群, そして, クロマチン再構成に関わるタンパク *ATRX* をコードする *ATRX* 遺伝子を責任遺伝子とする ATR-X が挙げられる。一方, 転写促進機構の異常に起因する疾患として, ヒストン蛋白のアセチル化に関わる蛋白 *CBP* をコードする *CBP* 遺伝子を責任遺伝子とする Rubinstein-Taybi 症候群, ヒストン蛋白のリン酸化に関わる *RSK2* 遺伝子を責任遺伝子とする Coffin-Lowry 症候群等が挙げられる。また, 最近, 日本人研究者によって明らかにされた過成長, 精神遅滞, 特異顔貌を主症状とする Sotos 症候群の責任遺伝子である *NSDI* は, ヒストンのメチル化酵素をコードし, 転写抑制系に関わると考えられている¹²⁾¹³⁾。

V ATR-X 症候群

A 概念

1981年に, α サラセミアと精神遅滞の合併例 (ATR) が初めて報告され, α グロビン遺伝子が局在する 16p13.3を含む領域の欠失を認め隣接遺伝子症候群と考えられる症例 (ATR-16) と, 欠失を認めない症例に区別された¹⁴⁾。前者は男性, 女性とも罹患し, 精神遅滞の程度も様々であるのに対し, 後者は, 男性のみであり, 重度の精神遅滞を伴い, 特徴的顔貌を呈し, 臨床的に一様であることから, 原因遺伝子が X 染色体上にあることが予想され, ATR-X と名付けられ, 1995年に英国の Gibbons¹⁵⁾により責任遺伝子 *ATRX* が同定された。現在までに世界で90家系165症例以上が ATR-X と診断されており, 日本では少なくとも40症例が診断されている¹⁶⁾⁻²⁰⁾。

B 臨床像

ATR-Xの責任遺伝子 *ATRX* は X 染色体上 (Xq13.3) に局在し, その変異は X 連鎖精神遅滞 (XMR: X-linked Mental Retardation) の原因となる。XMR は臨床的に精神遅滞以外に特徴的な臨床症状のない非特異的 XMR と, 精神遅滞以外にも身体症状, 生化学的所見など示す症候性 XMR に分類され, ATR-X は後者に分類されるが, *ATRX* 遺伝子は非特異的 XMR の原因遺伝子にもなり得る²¹⁾。また, *ATRX* 遺伝子は他の症候群 (Juberg-Marsidi 症候群, Car-

penter - Waziri 症候群, Holmes - Gangs 症候群, Smith-Fineman-Myers 症候群, XMR with spastic paraplegia) の責任遺伝子として報告されているが, それらは別の疾患というよりも, ATR-X の幅広い臨床症状を示していると考えの方が妥当である¹⁴⁾。

典型的な ATR-X の臨床像は, 男性の患者, 重度の精神遅滞, α サラセミアの存在, 特徴的顔貌, 外性器異常, 骨格異常, 行動異常を特徴とする²²⁾。

歩行可能例は少なく, 歩行可能例も10代後半で歩行を獲得することが多いが, 3歳で歩行を獲得した症例もいる。ほとんどの症例で有意語の言語獲得は難しいが, 身振りによる簡単なコミュニケーションが可能な兄弟例も存在する。ATR-X の名前が示すとおり, α サラセミアの存在は特徴的であり, 新鮮末梢血液を brilliant cresyl blue 染色でゴルフボール状に染まる赤血球の存在により診断する。HbH 封入体をもつ赤血球の割合は, 患者により 1%未満から数十%と幅広く, また, 患者の20%では検出されないことに注意が必要である。よって, HbH 陰性をもって, ATR-X の診断を否定することは出来ず, 他の臨床症状から ATR-X が疑われる場合は, 遺伝子診断を行うことが必要である。

また, 患者の母親の約7割は変異遺伝子をヘテロにもつ保因者であるが, 通常, 2本の X 染色体のうち, 変異遺伝子をもつ X 染色体が選択的に不活化 (skewed X-inactivation) を受けているため, 無症状である。しかし, 最近, X 不活化の異常により, *ATRX* 遺伝子変異は女性の MR の原因となり得ることが報告された²⁰⁾。

C *ATRX* 遺伝子と *ATRX* タンパク (図3)

ATRX 遺伝子は Xq13.3 に局在し, 300kb に広がり36エクソンからなる。N 末端の領域にはシステインの豊富な ADD (*ATRX*, *DNMT3b*, *DNMT3L*) ドメインと呼ばれる領域があり, その一部は PHD finger ドメインに酷似し, これは, 50-80個のアミノ酸からなる zinc-finger ドメイン (Cys4-His-Cys3) であり, クロマチンを介した転写制御に関わるタンパクに同定されている。この領域はヒトとマウスの間でも高度に保存されており, 機能的にも重要と考えられ, ATR-X の患者の60%でこの領域に変異を認めている²³⁾。

中央の領域にはヒトとマウスで高度に保存されている7つの helicase motif からなる領域があり, これにより *ATRX* は SNF2サブファミリーに分類されている²⁴⁾。このグループに属するタンパクは, 転写制御,

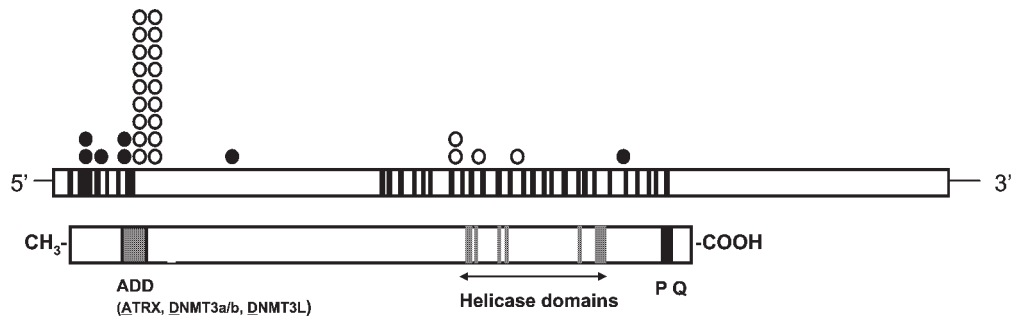


図3 *ATR-X* 遺伝子構造と日本人の *ATR-X* 患者の変異の部位 (上) と, *ATR-X* 蛋白一次構造 (下)
 白丸はミスセンス変異, 黒丸はナンセンス変異あるいはスプライシング変異を示す。
 P: P ボックス, Q: グルタミンーリッチの領域 (本文参照)

細胞周期制御, DNA 修復, 細胞分裂時の染色体分離に関わっているが, *ATR-X* の患者において, 臨床的に紫外線感受性や発癌性を示す報告はない。C 末端には, P-box と呼ばれる, 他の SNF-2 様タンパクにも認める転写制御に関わる領域と, タンパク-タンパク相互作用に関わる glutamine-rich な領域 (Q) をもつ。

D *ATR-X* 蛋白とエピジェネティクス

Gibbons ら²⁵⁾は, 正常では 20% 程度のメチル化を認める rDNA 遺伝子の CpG rich な領域において, *ATR-X* 患者では低メチル化状態であることを示した。Y 染色体特異的リピートである *DYZ2* や, サブテロメア領域のリピートである *TelBam3.4* でもメチル化の違いを認めている。前述したように, *ATR-X* の ADD ドメインは, 新規 DNA メチル基転移酵素である DNMT3 ファミリーにも認め, *ATR-X* 自身は DNA メチル基転移酵素活性部位を持たないが, *ATR-X* がヒストン脱アセチル化酵素と結合, あるいはシーケンズ特異的な DNA 結合蛋白を介して, DNA メチル化装置を導入する可能性を示している²⁶⁾。最近, *ATR-X* タンパクと同様の ATP 依存性クロマチンリモデリング複合体の 1 つである SWI/SNF 複合体が, Rett 症候群の責任遺伝子によりコードされメチル化 DNA 結合タンパクの 1 つである MeCP2 を介して, 遺伝子転写抑制に働くことが報告され, 興味深い²⁷⁾。

また, *ATR-X* は, 他のタンパクと複合体を形成しており, その 1 つがヘテロクロマチンタンパクの HP1 である。HP1 はクロマチン結合タンパクであり, ヒストン H3-K9 のメチル化酵素 SUV39H1 を含む多くの核タンパクと相互作用することが分かっている²⁸⁾。よって, *ATR-X* と HP1 の相互作用は, タンパク-タンパク相互作用によってヘテロクロマチン領域で *ATR-X* が共存するのに必要であることが予想されている。

E *ATR-X* 遺伝子変異と病態

現在までに同定された変異はほとんどがミスセンス変異であり, ADD ドメインと helicase ドメインに集中している (図 3)。その機能喪失が, 病態に関わり, その完全機能喪失は致死的と考えられている。現在のところ, 遺伝子変異型と表現型の明らかな相関は認められていないが, 唯一, C 末端の欠失を持つ症例で重症の外性器異常を呈しており, この領域が泌尿器外性器の発達に特異的な役割を果たしている可能性を示し, *ATR-X* が性分化に関わる遺伝子としても注目される²⁹⁾。

ATR-X はその多彩な症状から, クロマチンリモデリングを介した複数の遺伝子の発現調節異常が想定される (図 4)。唯一分かっている標的遺伝子は α グロビン遺伝子であるが, そのプロモーター領域の CpG メチル化状態は正常と変わりなく, α グロビン遺伝子の発現が抑制されるメカニズムは分かっていない³⁰⁾。実際, 図 1 に示したように *ATR-X* タンパクは遺伝子発現抑制系として働くのに, なぜ, *ATR-X* 遺伝子変異による *ATR-X* の機能喪失により, α グロビン遺伝子の発現が抑制されるのかは不明である。

精神遅滞に関わる標的遺伝子も不明であるが, 最近, Berube ら³¹⁾は, マウスの実験により, *ATR-X* 蛋白が神経細胞分化の早期における細胞生存に重要な役割を果たし, *ATR-X* 遺伝子変異による神経細胞損失の増加がヒトにおける精神遅滞の原因となる可能性を示した。

VI 最後

エピジェネティクスの関わる疾患は, 発現調節異常を来している標的遺伝子が同定されると, その標的遺伝子自体には構造異常がないため, DNA のメチル化阻害剤, あるいは, ヒストンの脱アセチル化阻害剤な

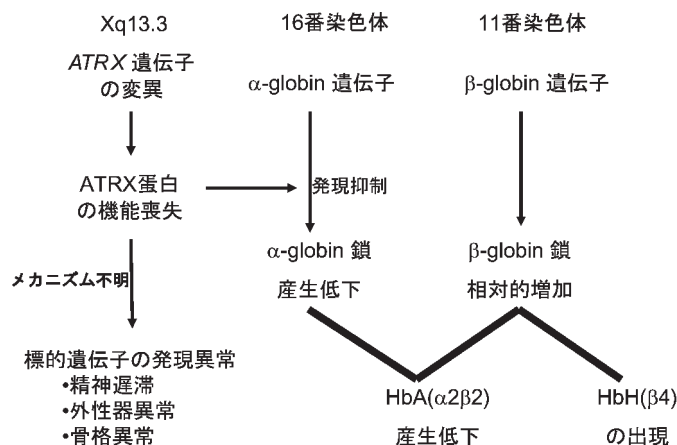


図4 ATR-X の病態

ATR-X 蛋白に発現調節を受ける遺伝子は α グロビン遺伝子以外は分かっていない。

どの薬剤療法により、遺伝子発現を正常化させることが、治療につながることを期待される⁵⁾。最近では、siRNA を用いて、目的遺伝子を特異的に DNA メチル化させる技術も報告されている³²⁾。また、DNA メチル基の生合成経路に関与する物質（葉酸やビタミン B₁₂）がエピジェネティクス異常による疾患の治療に

有効である可能性が示唆されている³³⁾。ATR-X により発現調節を受ける遺伝子の発見、そしてそのメカニズムの解明により、エピジェネティクスと精神遅滞との関連が明らかになるばかりでなく、悪性腫瘍も含めたエピジェネティクス治療の開発に結びつくことが期待される。

文 献

- 1) Pennisi E: Behind the scenes of gene expression. *Science* 293: 1064-1067, 2001
- 2) International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431: 931-945, 2004
- 3) 佐々木裕之(編): エピジェネティクス. シュプリンガー・フェラーク東京, 東京, 2004
- 4) 押村光雄(編): 注目のエピジェネティクスがわかる. 羊土社, 東京, 2004
- 5) Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA: Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 429: 457-463, 2004
- 6) 斉藤伸治: 親由来遺伝子発現パターンの異常症. *医学のあゆみ* 215: 124-127, 2005
- 7) 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸: DSM-IV-TR. *精神疾患の分類と診断の手引*. pp 49-50, 医学書院, 東京, 2002
- 8) Frants SGM, Froyen G, Marynen P, Fryns J-P: X-linked mental retardation: vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. *Clin Genet* 62: 423-432, 2002
- 9) Skuse DH: X-linked genes and mental retardation. *Hum Mol Genet* 14: R27-32, 2005
- 10) Zechner U, Wilda M, Kehrer-Sawatzki H, Vogel W, Fundele R, Hameister H: A high density of X-linked genes for general cognitive ability: a run-away process shaping human evolution? *Trends Genet* 17: 697-701, 2001
- 11) Ropers HH, Hamel BCJ: X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 6: 46-57, 2005
- 12) Hendrich B, Bickmore W: Human diseases with underlying defects in chromatin structure and modification. *Hum Mol Genet* 10: 2233-2242, 2001
- 13) Bickmore WA, Maarel SM: Perturbations of chromatin structure in human genetic disease: recent advances. *Hum Mol Genet* 12: R207-217, 2003
- 14) Gibbons RJ, Wada T: ATRX and ATR-X. In: Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds), *Inborn Errors of Development*, pp 747-757, Oxford University Press, Oxford, 2004
- 15) Gibbons RJ: Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with alpha-thalassemia (ATR-X syndrome). *Cell* 80: 837-845, 1995

ATR-X 症候群

- 16) Wada T, Kubota T, Fukushima Y, Saitoh S: Molecular genetic study of Japanese patients with ATR-X. *Am J Med Genet* 94 : 242-248, 2000
- 17) 和田敬仁, 中村美保子, 松下友子, 山田美智子, 山下純正, 岩本弘子, 升野光雄, 今泉 清, 黒木良和: X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X) の3症例. *脳と発達* 30 : 283-289, 1998
- 18) Kurosawa K: Self-induced vomiting in ATR-X. *Am J Med Genet* 63 : 505-506, 1996
- 19) Kurosawa K, Asoh M, Akatsuka A, Matsuo T, Ochiai Y, Maekawa K: A Japanese patient with ATR-X: an additional case report. *Jpn J Hum Genet* 41 : 329-332, 1996
- 20) Wada T, Sugie H, Fukushima Y, Saitoh S: Non-skewed X-inactivation may cause mental retardation in a female carrier of ATR-X: X-inactivation study of nine female carriers of ATR-X. *Am J Med Genet A* 138 : 18-20, 2005
- 21) Yntema HG, Poppelaars FA, Derksen E, Oudakker AR, van Roosmalen T, Jacobs A, Obbema H, Brunner HG, Hamel BC, van Bokhoven H: Expanding phenotype of XNP mutations: mild to moderate mental retardation. *Am J Med Genet* 110 : 243-247, 2002
- 22) Wada T, Gibbons RJ: ATR-X syndrome. In: Fisch GS (ed), *Genetics and genomics of Neurobehavioral Disorders*, pp 309-334, Humana press, Totowa, 2003
- 23) Gibbons RJ, Bachoo S, Picketts DJ, Aftimos S, Asenbauer B, Bergoffen J, Berry SA, Dahl N, Fryer A, Keppler K, Kurosawa K, Levin ML, Masuno M, Neri G, Pierpont ME, Slaney SF, Higgs DR: Mutations in transcriptional regulator ATRX establish the functional significance of a PHD-like domain. *Nat Genet* 17 : 146-148, 1997
- 24) Picketts DJ, Tastan AO, Higgs DR, Gibbons RJ: Comparison of the human and murine ATRX gene identifies highly conserved, functionally important domains. *Mamm Genome* 9 : 400-403, 1998
- 25) Gibbons RJ, McDowell TL, Raman S, O'Rourke DM, Garrick D, Ayyub H, Higgs DR: Mutations in ATRX, encoding a SWI/SNF-like protein, cause diverse changes in the pattern of DNA methylation. *Nat Genet* 24 : 368-371, 2000
- 26) Xie S, Wang Z, Okano M, Nogami M, Li Y, He WW, Okumura K, Li E: Cloning, expression and chromosome locations of the human DNMT3 gene family. *Gene* 236 : 87-95, 1999
- 27) Harikrishnan KN, Chow MZ, Baker EK, Pal S, Bassal S, Brasacchio D, Wang L, Craig JM, Jones PL, Sif S, El-Osta A: Brahma links the SWI/SNF chromatin-remodeling complex with MeCP2-dependent transcriptional silencing. *Nat Genet* 37 : 254-264, 2005
- 28) Bannister AJ, Zegerman P, Partridge JF, Miska EA, Thomas JO, Allshire RC, Kouzarides T: Selective recognition on methylated lysine 9 on histone H3 by the HP1 chromo domain. *Nature* 410 : 120-124, 2001
- 29) Tang P, Park DJ, Marshall Graves JA, Harley VR: ATRX and sex differentiation. *Trends Endocrinol Metab* 15 : 339-344, 2004
- 30) Steensma DP, Higgs DR, Fisher CA, Gibbons RJ: Acquired somatic ATRX mutations in myelodysplastic syndrome associated with α thalassemia (ATMDS) convey a more severe hematologic phenotype than germline ATRX mutations. *Blood* 103 : 2019-2026, 2004
- 31) Berube NG, Mangelsdorf M, Jagla M, Vanderluit J, Garrick D, Gibbons RJ, Higgs DR, Slack RS, Picketts DJ: The chromatin-remodeling protein ATRX is critical for neuronal survival during corticogenesis. *J Clin Invest* 115 : 258-267, 2005
- 32) Kawasaki H, Taira K: Induction of DNA methylation and gene silencing by short interfering RNAs in human cells. *Nature* 431 : 211-217, 2004
- 33) Ulrey CL, Liu L, Andrews LG, Tollefsbol TO: The impact of metabolism on DNA methylation. *Hum Mol Genet* 14 : R139-147, 2005

(H 17. 10. 17 受稿)