

提出日：2019年 5月 16日

平成30年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	ユビキチン化ヒストン存在化における維持型 DNA メチル化酵素の解析		
研究代表者	氏名	三島優一	
	所属機関名・部局名	国立循環器病研究センター	
	職名	流動研究員	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	篠原 彰 教授		
<p>DNA メチル化やヒストン翻訳後修飾は、塩基配列に関係なく遺伝子発現を調節する。これらの修飾は複製時に親細胞から娘細胞へと受け継がれるが、中でも DNA メチル化模様は次世代に正確に写される。この正確に DNA メチル化模様を写す酵素が維持型 DNA メチル化酵素 (Dnmt1) であり、複製期には Dnmt1 に加えて複製期に重要な UHRF1 が協調的に働くが、どのように協調的に働いて次世代に正確にメチル化模様を維持するかについては不明な点が多かった。UHRF1 には複数のドメインがあり、その中の一つのドメインがヒストン H3 のリジン残基をユビキチン化 (H3Ub) することが報告され、共同研究により試験管内で H3Ub が Dnmt1 のメチル化活性を促進することを明らかにした。</p> <p>本研究では、H3Ub による Dnmt1 のメチル化活性促進の詳細を調べた。Dnmt1 は片鎖だけがメチル化された CpG を持つヘミメチル化 DNA (hmCG) を好んでメチル化し、さらに連続してメチル基を導入していくことが明らかになっている。最初に複数の hmCG を含む基質と一つだけ hmCG を含む基質を比較したところ、複数の hmCG を基質にしたほうが H3Ub によるメチル化活性の促進効果が高く、一方で、hmCG が一つでは促進効果が見られなかった。また、非修飾の CpG に対する Dnmt1 の <i>de novo</i> 活性では、H3Ub 存在下でもメチル化活性の促進効果は見られなかった。次に一塩基レベルで H3Ub の促進効果による DNA メチル化模様を解析したところ、H3Ub 存在下では Dnmt1 は連続して CpG をメチル化することを示した。</p> <p>この結果は H3Ub が Dnmt1 の連続したメチル化を促進することを示し、生体内の複製期における DNA メチル化模様の維持について新たな知見を得ることができた。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：令和元年 5 月 17 日 (金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp