

(様式 1-2)

提出日：2020 年 4 月 20 日

2019 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 | | ヒストン修飾認識機構に関する研究 |
| 研究代表者 | 氏名 | 末武 勲 |
| | 所属機関名・部局名 | 甲子園大学 栄養学部 栄養学科 |
| | 職名 | 教授 |
| 事業名 (該当の事業名の右欄に○) | | <input type="checkbox"/> 共同研究員 <input type="checkbox"/> 超高磁場NMR共同利用研究課題 <input type="checkbox"/> クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題 <input checked="" type="checkbox"/> 客員フェロー |
| 蛋白研受入担当教員名 | | 篠原彰先生 |
| <p>哺乳類で、遺伝子発現抑制に関与するとされる「DNA メチル化」は、発生の過程でそのパターンがゲノム上に確定されると、細胞分裂を介して安定に維持される。この安定な維持には、Dnmt1 という酵素が必要であることが明らかにされている。しかしながら、試験管内で 2 本鎖 DNA のうち片方の鎖をメチル化した DNA(ヘミメチル化 DNA)を Dnmt1 の基質にして反応させると、100%の効率でメチル化しえないことが分かっている。そのため、ゲノム上の DNA メチル化を、細胞分裂を超えて安定に維持するには、Dnmt1 活性を促進するまたは活性を安定化させる機構があると考えられていた。</p> <p>数年前に、私は、核タンパク質であるヒストン H3 がユビキチン化されると Dnmt1 と結合し、Dnmt1 の構造変化をひき起こして、Dnmt1 の活性中心を開くことで、Dnmt1 活性を促進することを報告しているが (Ishiyama, Suetake ら, Mol Cell, 2017)、その促進機構は不明な点があった。2019 年度は、私は、Dnmt1 によりメチル化した DNA のメチル化状態を解析することで、ユビキチン化ヒストン H3 (H3Ub)が、Dnmt1 の「DNA の上を滑って連続的にメチル化する能力」を亢進することを見出した (Mishima, Suetake ら Genes to Cells, 2019)。さらに、私はこれまでに Dnmt1 活性が、Dnmt1 と結合する Uhrf1 分子の部分領域 (SRA ドメイン) により促進されることを報告しているので (Berkyurek, Suetake ら, JBC, 2014)、SRA とユビキチン化 H3 が Dnmt1 活性促進にどのように制御されているかについて、酵素学的に調べた。その結果、SRA とユビキチン化 H3 は、共同的に働くのではなく、相加的に Dnmt1 活性促進をすることも見出した (Mishima, Suetake ら Genes to Cells, 2019)。つまり、本年度は、Dnmt1 活性の新制御機構を明らかにし、DNA メチル化の安定維持機構の理解を深めることができた。</p> <p>なお、この研究は、篠原彰先生並びに蛋白質研究所のサポートをいただくことで推進することが出来た。</p> | | |