

提出日：平成 30 年 5 月 11 日

平成 29 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	ヌクレオソームを基盤としたエピジェネティクス解析		
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		
<p>核内では、DNA メチル化やヒストン翻訳後修飾のようなエピジェネティックな制御が遺伝子発現を調節する。これまでの試験管内におけるエピジェネティックな制御の研究では、裸の DNA やヒストン翻訳後修飾をもつ部分的なヒストンペプチドが用いられてきた。しかしながら、生体内では DNA はヒストンオクタマーに巻き付いてヌクレオソーム構造を形成している。本研究では、複製期に DNA メチル化模様を親細胞から娘細胞に継承させる維持型 DNA メチル化酵素 Dnmt1 が、より生体内に近い状態であるヌクレオソーム構造に対してどのようにメチル化するかについて調べた。Dnmt1 は二本鎖 DNA の片方の鎖だけがメチル化されたヘミメチル化 DNA を好んでメチル化するので、ヘミメチル化 DNA を含むヌクレオソーム (hm-nucl) を再構成した。Dnmt1 は hm-nucl のヒストンオクタマーに DNA が巻き付いているコア領域をほとんどメチル化せず、リンカー領域を強くメチル化した。</p> <p>複製期の DNA メチル化の継承には Dnmt1 だけでなく、Uhrf1 と呼ばれるマルチドメインのタンパク質も必要である。Uhrf1 の機能の一つにヒストン H3 をユビキチン化することが報告されており、複製期にヒストン H3 がユビキチン化されている。これまでの研究ではユビキチン化ヒストン H3 がどのように Dnmt1 のメチル化に作用しているか不明だった。本研究では共同研究により部分的なユビキチン化ヒストン H3 を調整し、Dnmt1 のメチル化活性の測定時に添加したところ、メチル化活性を促進することがわかった。</p> <p>本研究は再構成ヌクレオソームとユビキチン化ヒストン H3 を用いて、Dnmt1 の新たな性質を見出すことができた。今後は Dnmt1 のユビキチン化ヒストン H3 を含む再構成ヌクレオソームに対するメチル化活性とユビキチン化ヒストン H3 を加えることで Dnmt1 のメチル化活性の性質がどのように変化するかをより詳細にしらべる必要がある。</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：平成 30 年 5 月 18 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