

提出日：平成 28 年 5 月 20 日

平成 27 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	DNA 維持メチル化の分子基盤		
研究代表者	氏名	有田恭平	
	所属機関名・部局名	横浜市立大学 生命医科学研究科	
	職名	准教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	国際共同研究課題	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 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	田嶋正二		
<p>真核生物の DNA はヒストンタンパク質に巻き付きヌクレオソーム構造を形成する。ヒストンタンパク質のアセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化などの翻訳後修飾や DNA のメチル化はエピジェネティックな情報として働き、DNA の塩基配列に依存せずに高次のクロマチン構造を規定することにより遺伝子発現の制御をする。</p> <p>哺乳類では DNA の CG 配列中のシトシン塩基はメチル化される。DNA のメチル化はクロマチンの高次構造を制御し、細胞種固有の遺伝子発現パターンを規定する。DNA メチル化パターンは細胞分裂を経て次世代の細胞へ正確に受け継がれている。また、DNA メチル化異常は癌などの重篤な疾患との関連が報告されている。DNA メチル化の継承には UHRF1 と Dnmt1 が基本的な役割を担う。DNMT1 は N 末端から RFTS ドメイン、CXXC ドメイン、BAH1 ドメイン、BAH2 ドメイン、触媒ドメインから成る。Dnmt1 の結晶構造は田嶋教授らによって決定されており、RFTS ドメインが触媒ドメインに入り込むことで DNA メチル化活性を阻害していることが構造生物学的に解明されているものの、その酵素活性化機構は不明な点が多い。</p> <p>そこで、本研究では DNMT1 の構造や活性を制御する因子として、ヒストンタンパク質に着目した。ヒストンタンパク質の種類や翻訳後修飾の違いによって DNMT1 の構造や機能がどのように制御されるかを X 線結晶構造解析や NMR などの構造生物学的な手法に加えて、生化学、物理化学的な手法を用いて解明を試みた。</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：平成 28 年 5 月 20 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