

(様式 1-2)

提出日：2020 年 5 月 15 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		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○)		○	共同研究員
			超高磁場NMR 共同利用研究課題
			クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題
			客員フェロー
蛋白研受入担当教員名		篠原 彰 教授	
エピジェネティックな制御機構である 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。一般的に DNA メチル化は遺伝子発現の抑制に働き、DNA メチル化模様は複製時に親細胞から娘細胞へと次世代に正確に写される。この DNA メチル化模様は維持型 DNA メチル化酵素 (Dnmt1) によって維持されている。複製期には Dnmt1 に加えて UHRF1 が協調的に働き、UHRF1 の複数あるドメインの一つである RING 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。これまでの共同研究により試験管内で H3Ub が Dnmt1 の RFTS ドメインの構造を変化させることでメチル化活性を促進することを明らかにした。UHRF1 は RING ドメインで H3Ub を触媒して Dnmt1 の RFTS ドメインを構造変化させることの他に SRA ドメインが Dnmt1 の RFTS に結合する。しかしながら、Dnmt1 が H3Ub と UHRF1 の SRA ドメインがどのように協調的に働いて正確にメチル化模様を維持するかについてはまだ不明な点が多かった。 H3Ub と SRA ドメインが協調的に働くかを調べるため、H3Ub と SRA ドメイン同時に添加することで Dnmt1 のメチル化活性への影響を調べた。Dnmt1 の DNA メチル化活性は H3Ub により促進され、SRA ドメイン単独でも弱いながら促進された。そして、H3Ub と SRA ドメインが両方あると Dnmt1 のメチル化活性を協調的に促進した。 これまで使用してきた H3Ub はヒストン H3 とユビキチンを生体には存在しないリンカーで結合していた。そこで、これまでの H3Ub 合成と同様に蛋白質有機化学研究室との共同研究にヒストン H3 とユビキチンの結合を生体と同じようにイソペプチド結合した天然型 H3Ub を合成し、Dnmt1 のメチル化活性への効果を調べた。天然型 H3Ub でも Dnmt1 のメチル活性を促進することを見出し、生体内でも H3Ub が Dnmt1 のメチル化活性を促進する可能性を示した。			