

西山 敦哉 先生

名古屋市立大学医学研究科細胞生化学

日時：12月19日（木）午後5:30より

場所：4号館3階 大講義室

Uhrf1 依存的なヒストン H3 のユビキチン化を介した DNA 維持メチル化制御機構

概要

DNA 複製に伴い行われる DNA 維持メチル化においては、ヘミメチル DNA 特異的に結合する活性を持つ Uhrf1 (ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1)を介して、Dnmt1 がヘミメチル化部位へリクルートされることが必要であるが、これまでその分子機構は明らかでなかった。

我々は、DNA 複製を試験管内で再現することが可能であるツメガエル卵抽出液由来の無細胞系を用いて、DNA 維持メチル化の分子機構を明らかにすることを目的として解析を行った。まず、ツメガエル卵抽出液から Uhrf1 を免疫除去したところ、Dnmt1 のクロマチン結合、及び DNA 複製に伴う DNA メチル化がほぼ完全に阻害され、抽出液中で Uhrf1 依存的な維持 DNA メチル化が再現可能であることが示された。一方、Dnmt1 を免疫除去した抽出液では、Uhrf1 がクロマチン上へ高度に蓄積すると共に、ヒストン H3 の K23 が Uhrf1 依存的にユビキチン化を受けることが分かった。興味深いことに、ユビキチン化 H3 は Dnmt1 に特異的に結合する活性を示し、さらに Uhrf1 のユビキチンリガーゼ活性は哺乳細胞において、Dnmt1 の複製部位への局在や DNA メチル化レベルの維持に必須であることが明らかとなった。

以上の結果は、Uhrf1 依存的にユビキチン化を受けたヒストン H3 が Dnmt1 をメチル化部位へリクルートするマークとして働いていることを強く示唆している。本発表では、ヒストン H3 ユビキチン化制御についての最新の知見も合わせて報告したい。