

Role of UHRF1 in de novo DNA methylation in oocytes and maintenance methylation in preimplantation embryos

前之原, 章司

<https://hdl.handle.net/2324/1937169>

出版情報 : 九州大学, 2018, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : © 2017 Maenohara et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License

(別紙様式2)

氏名	前之原 章司			
論文名	Role of UHRF1 in <i>de novo</i> DNA methylation in oocytes and maintenance methylation in preimplantation embryos			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副査	九州大学	教授	中島 欽一
	副査	九州大学	教授	林 克彦

論文審査の結果の要旨

哺乳類ゲノム DNA 中の CG 配列におけるシトシンのメチル化は、配偶子形成および初期胚発生時に大規模に再編される。着床前胚におけるインプリンティング制御領域(ICR)のメチル化の維持には、卵母細胞由来の維持メチル化酵素 DNMT1 が必須であることが示されている。哺乳類の体細胞では、ヘミメチル化 DNA 結合タンパク質である UHRF1 が DNMT1 をヘミメチル化 DNA 領域に誘導し、CG メチル化を維持する役割を担っている。しかしながら、卵形成および着床前胚における UHRF1 の役割は明らかにされていなかった。これらの点を明らかにすべく、申請者らはまず卵母細胞や初期胚における UHRF1 の局在を調べ、それが主に細胞質に局在することを示した。しかし、少量の UHRF1 は核に局在していたことから、DNA メチル化に関する機能を持つことが推測された。そこで卵母細胞特異的 *Uhrf1* ノックアウト(KO)マウスを作成したところ、DNMT1 の核局在が妨げられること、および卵形成そのものは影響を受けないものの *Uhrf1* KO 卵母細胞由来の胚の多くが、胚盤胞期までに発生を停止することが明らかになった。全ゲノムバイサルファイトシーケンス解析の結果、*Uhrf1* KO 卵母細胞由来の胚盤胞では ICR を含む全ゲノム領域で CG メチル化レベルが著明に低下しており、卵母細胞由来の UHRF1 が維持メチル化に必須であることが示唆された。更に、UHRF1 は、維持メチル化のみならず、卵形成過程における CG および非 CG 配列の新規メチル化にも関与することが明らかとなり、特に転写不活性でかつ卵形成後期にメチル化される領域でその影響が大きいことが分かった。以上の結果は、UHRF1 が新規メチル化に関わることを示す初めての報告であり、卵母細胞および初期胚でのエピゲノムのリプログラミングにおける UHRF1 の多彩な機能を明らかにした意義ある業績と考えられた。

本論文についての試験においては、まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて、各調査委員が専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについても概ね満足すべき回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。