

The DNMT3A ADD domain is required for efficient de novo DNA methylation and maternal imprinting in mouse oocytes

上原, 隆治

<https://hdl.handle.net/2324/7182379>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2023 Uehara et al.



氏 名： 上原 隆治

論文名： The DNMT3A ADD domain is required for efficient *de novo* DNA methylation and maternal imprinting in mouse oocytes

(DNMT3AのADDドメインはマウス卵子における効率的な新規メチル化と母性インプリンティングに必要である)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

哺乳動物の卵子においてDNAが適切にメチル化されることは、母体のインプリンティングと胚の発生にとって重要である。卵子における新規DNAメチル化は、4番目のリジンがメチル化されていないヒストンH3テール(H3K4me0)と結合するATRX-DNMT3-DNMT3L(ADD)ドメインを持つDNAメチル化酵素DNMT3Aによって媒介される。このドメインは、通常、分子内相互作用を介してDNMT3Aのメチル化触媒ドメインの働きを阻害しているが、ヒストンH3K4me0に結合するとその自己阻害が解除される。しかし、H3K4me0はクロマチン中に広く存在しており、ADDとヒストンの相互作用の役割はこれまで*in vivo*で研究されていない。本研究では、マウスDNMT3AのADDドメインにおけるアミノ酸置換が小人症を引き起こすことを示す。ホモ接合体のメスに由来する卵子は、CG配列のメチル化のモザイク状の消失とCG以外の配列のメチル化のほぼ完全な消失を示す。このような卵子に由来する胚は、インプリンティング制御領域において、すべてメチル化されるか全くメチル化されないかが確率論的に分かれる形のCG配列のメチル化消失を示し、その近傍にあるインプリント遺伝子の発現異常により、妊娠中期から後期に死亡する。この確率論的消失は2段階の過程をとり、まず、卵割期の胚で消失が発生し、着床後に再獲得が発生する。これらの結果は、効率的でおそらく連続的な新規CGメチル化におけるADDドメインの重要な役割を示しており、生殖細胞におけるエピジェネティックな揺らぎの次世代への確率論的な伝達のモデルを提示している。