

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.



(別紙様式 2)

氏 名	上原 隆治
論 文 名	The DNMT3A ADD domain is required for efficient <i>de novo</i> DNA methylation and maternal imprinting in mouse oocytes
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 目野 主税 副 査 九州大学 教授 加藤 聖子 副 査 九州大学 教授 伊藤 隆司

論 文 審 査 の 結 果 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、母性遺伝子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、DNAメチル化酵素DNMT3Aによって媒介され、DNMT3AのATRX-DNMT3-DNMT3L(ADD)ドメインは、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)と結合することが知られている。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で研究されていなかった。本研究では、マウスDNMT3A ADDドメインの機能をin vivoで解析するため、ADDドメインの機能に必要な特定のアミノ酸を置換した変異マウスを作製・解析した。この変異のホモ接合マウスは、小人症の症状を示すことが明らかになった。さらに、ホモ接合体のメスに由来する卵子では、CG配列のメチル化がモザイク状に消失し、CG以外の配列のメチル化がほぼ完全に消失していた。このような卵子に由来する胚では、インプリンティング制御領域(ICR)のメチル化の有無が確率論的に決定されており、すべてがメチル化されているか、もしくは全くメチル化されておらず、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した。この確率論的消失は2段階の過程をとり、まず、卵割期において一部のICRでメチル化の消失が発生し、それ以外のICRでは着床後にメチル化の再獲得が発生した。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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より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質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。