

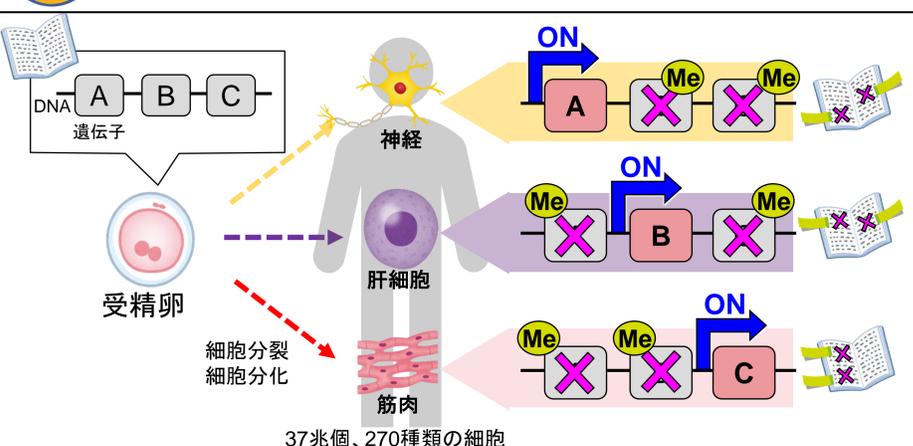


研究室ホームページ

Research Map

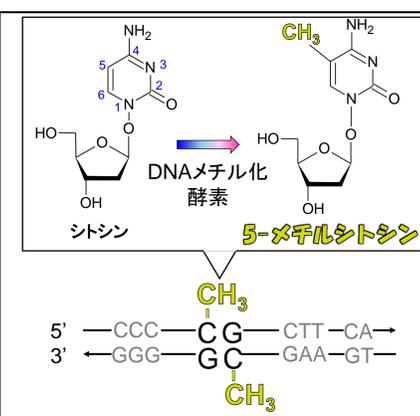
Twitter

有田 恭平 (教授/構造生物学研究室) aritak@yokohama-cu.ac.jp

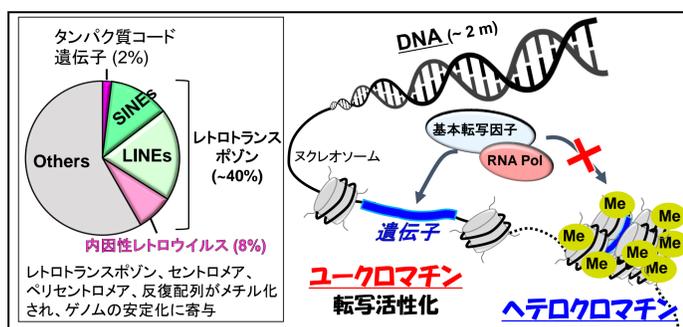


## 1. 細胞運命を決定するDNAメチル化

細胞に不必要な遺伝子のプロモーター領域や転写制御配列はメチル化され、遺伝子発現が抑制される

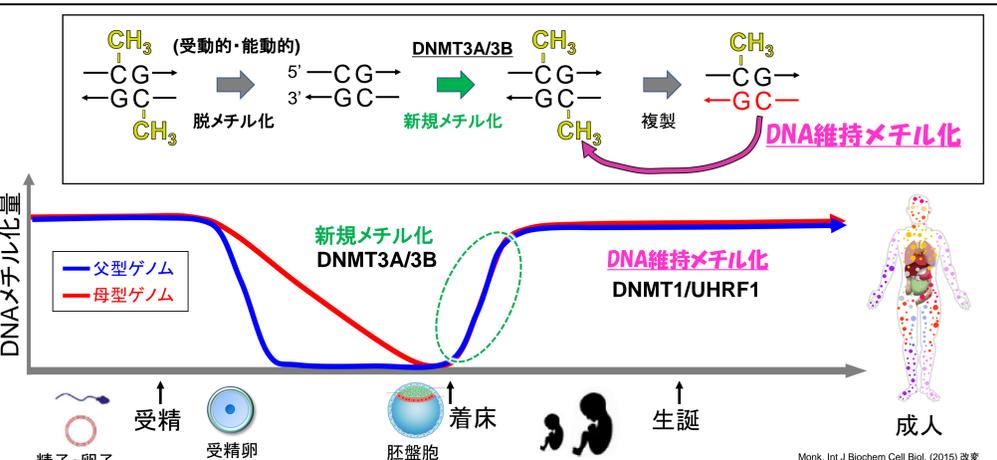


**2. DNAメチル化(5-メチルシトシン)**  
CG配列中のシトシンにメチル基が付加される。ゲノム中にはCG配列が約3千万箇所あり、そのうち60-70%がメチル化される



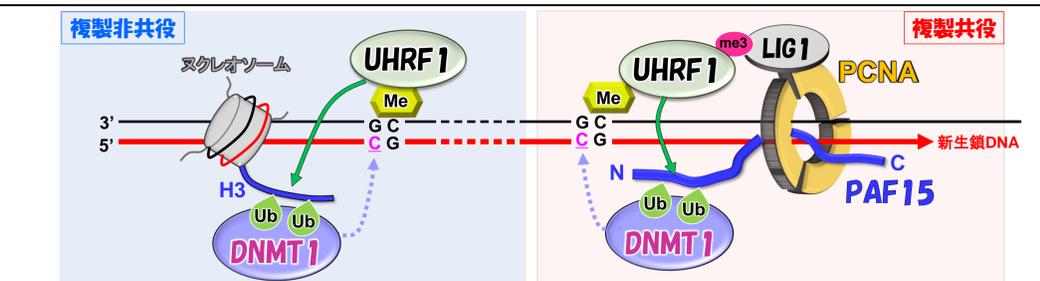
**3. 多様なDNAメチル化の機能**

- DNAメチル化
  - 遺伝子発現の抑制
  - クロマチン構造の制御
  - レトロトランスポソンの抑制
  - 反復配列のメチル化
  - ゲノム全体の安定化



## 4. 哺乳類の生涯を通じたDNAメチル化の変動

ヒトの生涯を通してDNAは脱メチル化、メチル化を受けて胚発生が起こる。分化した細胞では、細胞の形質(遺伝子発現パターン)を維持するために、DNAメチル化が次世代の細胞に正確に受け継がれる ⇒ DNA維持メチル化



**5. 複雑なDNA維持メチル化の分子機構**

- 複製後期: H3ユビキチン化経路
  - UHRF1がヘミメチル化DNAを認識
  - UHRF1がヌクレオソーム中のヒストンH3をユビキチン化
  - ユビキチン化H3によるDNMT1のヘミメチル化DNAへの呼び込み
- 複製初期: PAF15ユビキチン化経路
  - メチル化されたLIG1によるUHRF1の複製サイトへの呼び込み
  - UHRF1が複製因子PAF15をユビキチン化
  - ユビキチン化PAF15によるDNMT1の複製サイトへの呼び込み

### X線結晶構造解析

タンパク質の結晶化 (放射光施設SPRING-8, PF) → 結晶にX線を照射 → 回折イメージの収集 → タンパク質の構造決定

### クライオ電子顕微鏡

観察グリッドの作成 → クライオ電子顕微鏡 (理研横浜 Krios G4) → 解析 → タンパク質の構造決定

## 6. 構造生物学: X線結晶構造解析・クライオ電子顕微鏡単粒子解析

**7. DNA維持メチル化の構造生物学**

DNA維持メチル化の過程で形成される生体分子複合体を標的にして、その複合体立体構造をX線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡単粒子解析法、溶液NMR法などで決定 ⇒ DNA維持メチル化の基本原則の理解・DNAメチル化異常の改善を目指した制御薬の探索と開発

**8. クライオ電顕で明らかにしたDNMT1の酵素活性化機構**

DNMT1のN末端にある活性化ヘリックスが、C末端の触媒ドメイン中のトグルポケットに入り込むことが、DNMT1の活性化に必須であることを解明 (Kikuchi (菊地) et al. Nature Communications 2022: Editor's Highlights ベスト50論文に選出)

**9. 母性因子DPPA3によるUHRF1の機能阻害の構造基盤**

脱メチル化因子DPPA3は卵母細胞形成時にUHRF1を核外に排出する。DPPA3とUHRF1の複合体構造を溶液NMR法で決定し、DPPA3によるUHRF1の機能阻害の分子機構を解明した (Hata (畑) et al. Nucleic Acids Research 2022).

**10. DNAメチル化を制御する薬剤の探索**

UHRF1は様々ながん細胞で過剰発現⇒異常な遺伝子発現 ⇒ UHRF1を標的分子としたがんの薬剤開発

UHRF1 TTD: 5A-DMPの複合体結晶構造

学会発表・学生の活躍

学生の活躍: 学会等での受賞多数

Meet the Author Satoshi Ishiyama

やる気ある学生に学会発表等のチャンスとどんどん与えます。学生が活躍できる研究環境です。

国際共同研究  
Dr. Pierre-Antoine Defossez (CNRS, France)  
Dr. Heinrich Leonhardt (LMU München)

やる気、負けん気、根気があり、研究を楽しんで一緒に盛り上げてくれる学生をお待ちしています