

令和 3 年 5 月 8 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02392

研究課題名(和文)複製因子の翻訳後修飾が制御する新しいDNAメチル化継承機構の構造基盤

研究課題名(英文)Structural basis for DNA methylation maintenance regulated by replication factors.

研究代表者

有田 恭平(Arita, Kyohei)

横浜市立大学・生命医科学研究科・教授

研究者番号：40549648

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：DNAメチル化は同じゲノム情報を持つ細胞が固有の形や働きを獲得するための機構である。DNAメチル化は生涯を通して次世代の細胞に正確に受け継がれる。これにより細胞は正常に増殖する。本研究ではDNAメチル化が維持される仕組みの解明に取り組んだ。DNA維持メチル化で働くタンパク質UHRF1がDNA複製が起こっている場に呼び込まれる仕組みを解明した。さらに、DNA複製に関連するタンパク質がDNA維持メチル化に関与することを明らかにし、DNA複製と連携したDNA維持メチル化機構を発見した。そして、そこで働くタンパク質の動態を構造生物学研究で明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNA維持メチル化は複雑な過程を経て正確に継承される。これにより細胞のがん化などが防がれる。このDNAメチル化が維持される新しい機構を本研究では発見したので、基礎生物学研究の発展とその理解に貢献した。また、がんの薬剤開発に向けた予備的な研究も開始し一定の結果も得られたので、今後の研究の進展により医薬開発などの産業面への波及も考えられる。

研究成果の概要(英文)：DNA methylation defines the gene expression patterns in the differentiated cells. Importantly, DNA methylation patterns in the cells are faithfully inherited to the next generation through the individual's life. In this study, we performed the structural biology of the proteins that are involved in the DNA methylation maintenance. We found the novel mechanism of DNA methylation maintenance: replication coupled DNA methylation maintenance, which is distinct from the previous mechanism.

研究分野：構造生物学

キーワード：DNAメチル化 複製因子 ユビキチン化 構造生物学 クロマチン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

日本人の死亡原因第1位の癌は、ゲノム DNA の突然変異に加えて、DNA メチル化やヒストン修飾のエピジェネティクス変異に伴う遺伝子発現異常がその発症や増殖の原因として知られている。従って、エピジェネティックな情報が正確に継承される仕組みを解明することは、基本的な生命現象の解明のみならず癌の発症や増殖の分子メカニズムを理解する上で重要である。DNA メチル化は細胞に不必要な遺伝子の発現を抑制し、細胞の個性を決定する因子である。細胞が一度獲得した DNA メチル化パターンは個体の生涯を通して、複製・細胞分裂を経て次世代に正確に継承される(維持メチル化)。申請者は研究開始当初に、維持メチル化因子 UHRF1 が翻訳後修飾を受けた複製因子 DNA Ligase1 (LIG1) によって複製サイトに呼び込まれる機構を報告した。しかし、維持メチル化因子と複製因子の連携の分子メカニズムについてはほとんどわかっていなかった。本研究では、複製因子 (LIG1 や新規因子 PAF15) の翻訳後修飾による維持メチル化因子の複製サイトへの呼び込み機構の構造基盤を解明し、維持メチル化と複製のカップリング機構を明らかにすることを目指した。

## 2. 研究の目的

哺乳類細胞の DNA メチル化パターンは、複製・細胞分裂を経て正確に継承される。この維持メチル化の機構によって細胞の形質は維持され、癌化や脱分化が防がれる。哺乳類では 5' -CG 配列中のシトシン塩基がメチル化され、2 重らせんの両鎖に対称的に DNA メチル化が起こる。DNA メチル化はヘテロクロマチン形成に寄与し遺伝子発現を抑制するので、細胞に不必要な遺伝子を ' 封印 ' する役割を持つ。維持メチル化では、2 つの維持メチル化因子 UHRF1 と DNA メチル化酵素 DNMT1 のマルチドメインタンパク質が必須である。複製過程で DNA ポリメラーゼは塩基配列情報のみを読み取るので、メチル化シトシンの情報は継承されず、一過的に片鎖 (ヘミ) メチル化 DNA ができる。維持メチル化では、UHRF1 の SRA ドメインがヘミメチル化 DNA を認識し (Arita et al., Nature 2008)、続いて UHRF1 の RING ドメインがヘミメチル化 DNA 近傍のヒストン H3 をユビキチン化する (Nishiyama et al., Nature 2013)。このユビキチン化 H3 を DNMT1 の RFTS ドメインが認識し、DNMT1 はヘミメチル化 DNA に呼び込まれ、新生鎖のシトシンをメチル化する (Takeshita et al., PNAS 2011)。また、K126 がメチル化された複製因子 LIG1 が UHRF1 の複製サイト (複製がまさに進行中の箇所) へのリクルートに必須である (Ferry et al., MolCell 2017)。LIG1 は DNA クランプである PCNA と結合し、ラギング鎖で岡崎フラグメントの連結を行う酵素で、複製サイトに常に局在している。このことから、維持メチル化が複製と密に連携していることが示唆される。このような背景のもと、既存の H3 ユビキチン化を介した維持メチル化の機構に加えて、複製とカップルした維持メチル化の分子機構の研究を推進することが維持メチル化の全容解明に重要である。本研究では、DNA 維持メチル化と複製の連携機構の解明のために下記の 3 項目を明らかにすることを目的として研究を行った。

### 【項目 1】 LIG1 による UHRF1 の複製サイトへの呼び込み機構の構造基盤とその応用

UHRF1 の TTD ドメインと K126 がメチル化された LIG1 (LIG1-K126me3) 複合体の X 線結晶構造解析により相互作用様式と解離機構の解明を目指した。LIG1-K126me3 の結合による UHRF1 の高次構造の変化を高速 AFM による 1 分子解析で解明すると共に、LIG1 の結合による UHRF1 の機能変換機構の解明も行った。さらに、UHRF1 TTD の機能阻害剤の開発を行い、UHRF1 の複製サイトへの局在の抑制を作用機序とした、がんの新規薬剤の創出につながる構造基盤の解明を目指した。

### 【項目 2】 UHRF1 による複製因子 PAF15 の認識とユビキチン化機構の解明

申請者は DNA 維持メチル化に参与するタンパク質とした複製因子 PAF15 を同定した。このタンパク質はヒストン H3 様のアミノ酸配列を持ち、UHRF1 によってマルチプルにモノユビキチン化される。UHRF1 が PAF15 をユビキチン化するメカニズムの解明のために、UHRF1 と PAF15 複合体の X 線結晶構造解析と *in vitro* ユビキチン化実験を行った。また、分担研究者西山はアフリカツメガエルの卵抽出液を用いた無細胞系で、PAF15 が制御する DNA 複製と連携した維持メチル化の機能解析を行った。

### 【項目 3】 ユビキチン化 PAF15 による DNMT1 の複製 foci への呼び込み機構の解明

PAF15 は 111 アミノ酸残基からなる天然変性タンパク質である。中央領域の PCNA 結合モチーフ (PIP box) を介して PCNA に結合する。PCNA は 3 量体のリング型の構造をとるが、PAF15 の N 末端領域はこの PCNA のリングの中をくぐり複製が完了した PCNA の back face に突き出ることが知られている。さらに、PAF15 の N 末端領域にユビキチン化サイトがあり、これが DNMT1 を複製サイトに呼び込むことが考えられる。このユビキチン化 PAF15 による DNMT1 の複製サイトへの呼び込み機構を解明するために、ユビキチン化 PAF15 とそれを認識する DNMT1 の RFTS ドメインの相互作用解析と X 線結晶構造解析を行った。また、複製がまさに行われている時のタンパク質

複合体をもとに複製と連携した維持メチル化機構を解明するために PCNA : コピキチン化 PAF15 : DNMT1 : DNA の 4 者複合体のクライオ電子顕微鏡解析を行った。

### 3 . 研究の方法

#### 項目 1

大型放射光施設 Photon Factory で UHRF1 : LIG1-K126me3 ペプチド複合体結晶の X 線回折実験を行い、その立体構造を分子置換法で決定した。UHRF1 と LIG1 の各種変異体を作成し、それらの相互作用を等温滴定型カロリメトリー (ITC) で解析した。UHRF1 TTD-PHD ドメインへの LIG1-K126me3 の結合による構造変化を大型放射光施設 Photon Factory での X 線溶液散乱実験によって解析した。全長 UHRF1 の LIG1K126me3 の結合による高次構造の変化を高速 AFM 測定 (金沢大学古寺氏の指導の下) で解析した。

#### 項目 2

UHRF1 PHD ドメインと PAF15 の N 末端領域複合体構造を大型放射光施設 Photon Factory を用いた X 線結晶構造解析によって決定した。立体構造情報に基づいた UHRF1 PHD, PAF15 の各種変異体を作成してその相互作用解析を ITC で行った。さらに、相互作用に影響する変異が PAF15 のコピキチン化に及ぼす影響を明らかにするために *in vitro* コピキチン化実験を確立し、コピキチン化能を評価した。研究分担者西山はアフリカツメガエルの卵抽出液を用いた無細胞系により、UHRF1 による PAF15 のコピキチン化能の評価と、PAF15 欠失による DNA メチル化維持への影響を評価した。

#### 項目 3

S-S 結合により K15 と K24 の 2 か所がモノコピキチン化された PAF15 (PAF15-Ub2) を調製し、DNMT1 RFTS ドメインとの相互作用解析を ITC で行った。PCNA:PAF15-Ub2:DNMT1:DNA の 4 者複合体を再構成し、クライオ電子顕微鏡解析による構造解析を試みた。

### 4 . 研究成果

#### 項目 1

- UHRF1 TTD と LIG1-K126me3 複合体を X 線結晶構造解析法で決定した。
- 立体構造情報から、2 者の強い親和性に寄与する相互作用部位を同定した。
- LIG1-K126me3 の結合により、TTD に優先的に結合する linker2 が追い出されることがわかり、これが UHRF1 の高次構造のダイナミクスを向上させる。
- 本研究成果を Structure 誌で発表した (Kori et al., Structure 2019)

UHRF1 TTD と LIG1-K126me3 ペプチドとの複合体結晶構造 2.65 Å 分解能で決定した。その結果、LIG1-K126me3 ペプチドは TTD の分子の中央に位置する溝に入り込んで認識されていた。LIG1 の L126me3 は TTD の F152, Y188, Y191 からなる Aromatic Cage で cation- 相互作用で認識されていた。また、LIG1 の R121 は TTD の D142 と塩橋を形成していた。

LIG1 が結合する TTD の溝にはヒストン H3 や UHRF1 の分子内の linker 2 や Spacer が結合することが知られていた。これらの結合因子は TTD と約 1 μM の Kd で結合することが報告されている。興味深いことに TTD と LIG1-K126me3 の結合は Kd = 9 nM であり、他の相互作用因子と比べて親和性ははるかに高い。TTD の結合因子としてよく研究されているヒストン H3 と LIG1 のアミノ酸配列を比較すると、ヒストン H3 の K4 に相当する LIG1 の 121 番目のアミノ酸はアルギニン残基に変わっていた。そこで、ヒストン H3 の K4 をアルギニンに置換して、TTD との結合をみると、親和性が Kd=22nM に上昇することがわかった。つまり、LIG1 の R121 が TTD との高い親和性での相互作用を定義する重要なアミノ酸残基であることがわかった。

この LIG1 と UHRF1 TTD の相互作用がどのように制御されるかを解明するために、TTD 結合因子とのアミノ酸配列比較をした。TTD に結合する因子はすべて Thr/Ser リン酸化サイトを持っており、リン酸化によって TTD との結合が負に制御されることがわかった。この Thr/Ser サイトは LIG1 でも保存されていることがわかった (T123)。LIG1 の T123 がリン酸化されるかを *in vitro* リン酸化実験で確認した。その結果、PKC によって LIG1 の T123 がリン酸化されること、このリン酸化によって TTD との結合がほぼなくなることを ITC 実験で明らかにした。LIG1 の K126 がメチル化されていても T123 のリン酸化は起こり、TTD との結合を負に制御するので、LIG1 のリン酸化は TTD への結合のスイッチの役割をしていることを明らかにした。

これまでの申請者の研究から、UHRF1 は TTD-PHD の 2 つのドメインで H3K9me3 を協調的に認識することが明らかになっている。TTD は K9me3 を PHD は H3 の 1-4 番目のアミノ酸を同時に認識するが、その際に LIG1 が結合する TTD の溝には TTD と PHD の間の linker2 が入り込んでいる。TTD-PHD の領域でも LIG1-K126me3 が結合できるかを明らかにするために ITC による相互作用解析を行った。その結果、LIG1-K126me3 ペプチドは TTD-PHD に Kd = 110 nM で結合できることがわかった。このことは LIG1K126me3 ペプチドの結合によって linker2 が TTD の溝から追い出されることが考えられる。そこで、X 線溶液散乱で LIG1-K126me3 ペプチド結合による TTD-PHD の高

次構造変化を調べた。単体 TTD-PHD は慣性半径が 25.4 、分子の最大長が 80 であった。そこに LIG1-K126me3 ペプチドを加えると慣性半径は 28.6 、分子の最大長は 96 となった。このことから、LIG1-K126me3 ペプチドの結合によって linker2 は TTD の溝から追い出され、TTD と PHD の空間配置を大きく変えることがわかった。最後に、この構造変化が全長 UHRF1 に与える影響を明らかにするために高速 AFM 測定を行った。N 末端にヒスチジンタグを付加した全長 UHRF1 を塩化ニッケルを撒いたマイカ上に固定し、UHRF1 の高さ解析を行った。その結果、単体の全長 UHRF1 はコンパクトで比較的安定な高次構造をとるものの、LIG1-K126me3 ペプチド結合型では高次構造は大きく変化し運動性が増すことがわかった。このことから、LIG1-K126me3 の UHRF1 TTD への結合は、UHRF1 の高次構造変化を引き起こし、これが UHRF1 の細胞内での機能変換につながると考えられる。

## 項目 2

- UHRF1 PHD と PAF15 の N 末端領域 (1-10 アミノ酸) の複合体構造を X 線結晶構造解析で決定した。
- UHRF1 による PAF15 の K15, K24 のユビキチン化には、UHRF1 PHD による PAF15 の N 末端の認識が重要であることを明らかにした。
- PAF15 のユビキチン化は、複製の早い段階で起こる DNA 維持メチル化のシグナルとして働くことを明らかにした。
- 本研究成果を Nature Communications で発表した (Nishiyama et al., Nature Communications 2020)

分担研究者西山はアフリカツメガエルの卵抽出液に脱膜処理した精子核を加えた無細胞実験系で、染色体複製と DNA 維持メチル化を再現させ、生化学的に DNMT1 と結合するタンパク質を網羅的に解析した。その結果、複製因子である PAF15 が DNMT1 と結合する因子として新たに同定された。PAF15 の N 末端には UHRF1 によるユビキチン化サイトがあるが、UHRF1 が PAF15 をユビキチン化する分子機構は不明であった。UHRF1 はヒストン H3 をユビキチン化する際に、自身の PHD ドメインでヒストン H3 の N 末端を認識することが報告されていた (Qin 2015)。ヒストン H3 と PHD15 の N 末端のアミノ酸配列を比較すると H3:ARTK であるのに対し、PAF15:VRTK と非常にアミノ酸配列が似ていることがわかった。UHRF1 PHD と PAF15 の N 末端の相互作用を ITC で調べたところ、 $K_d = 2\mu\text{M}$  で結合し、ヒストン H3 の N 末端とほぼ同じ強さで結合することがわかった。UHRF1 PHD による PAF15 の認識機構を明らかにするために複合体の X 線結晶構造解析を行った。その結果、PAF15 の N 末端 VRTK 配列は UHRF1 PHD の酸性の分子表面で認識されることがわかった (UHRF1 PHD の酸性分子表面はヒストン H3 の認識にも使われるので両者の結合は競合する)。この立体構造情報に基づいて、UHRF1 PHD と PAF15 の相互作用を消失させる変異体を作成した。その後、*in vitro* ユビキチン化実験を行い、UHRF1 による PAF15 のユビキチン化能を解析した。その結果、UHRF1 PHD と PAF15 の相互作用の消失は、PAF15 のユビキチン化効率を著しく低下させることがわかった。このことから、PAF15 のユビキチン化には UHRF1 PHD による PAF15 の N 末端の VRTK 配列の認識が重要であることがわかった。

ユビキチン化されたヒストン H3 は DNMT1 の RFTS ドメインに認識され、DNMT1 はヘミメチル化サイトに動員される。これと似たようにユビキチン化 PAF15 が DNMT1 に結合するかどうかを *in vitro* の相互作用解析で確認した。K15 と K24 が均一にモノユビキチン化された PAF15 を酵素反応で調製するのは難しいので、PAF15 の K15C/K24C 変異体とユビキチン G76C を用意し、これらをジスルフィド結合で共有結合させることで均一にモノユビキチン化された PAF15 を調製した (PAF15-Ub2)。ITC による相互作用解析の結果、DNMT1 RFTS と PAF15-Ub2 は  $K_d = 1\text{ nM}$  で非常に強く結合することがわかった。さらに X 線溶液散乱測定により DNMT1 RFTS と PAF15-Ub2 複合体の低分解能構造解析を行った結果、DNMT1 RFTS とユビキチン化 H3 複合体の全体構造を非常によく似ていることがわかった。分担研究者西山は、カエル抽出液無細胞系で DNMT1 とユビキチン化 PAF15 の相互作用を示した。このことから、ユビキチン化 PAF15 は DNMT1 RFTS に認識され、DNMT1 は複製サイトに呼び込まれることが明らかにした。

さらに、ミュンヘン大学 Heinrich Leonhardt らによってマウス ES 細胞で PAF15 をノックアウトすると、複製の初期に起こる DNA メチル化維持に異常が起こることがわかった。このことから、ユビキチン化 PAF15 は複製直後の DNA 維持メチル化に関与することがわかった。

本研究によって、DNA メチル化維持の新たな分子機構を発見した。本成果は学術的な意義に加えて、DNA メチル化酵素阻害剤の開発に大きく貢献する可能性を示した。

## 項目 3

- DNMT1、PAF15UB2、PCNA、DNA の 4 者複合体の再構成を行った。
- DNMT1 と考えられる粒子が PCNA のリング構造の片側に局在することをクライオ電子顕微鏡で明らかにした。

DNMT1 の RFTS-BAH1-BAH2-触媒ドメインを含む 351-1616 アミノ酸の領域を昆虫細胞で発現させた。ユビキチン化 PAF15 は PAF15 の 2-71 アミノ酸を大腸菌で発現させ、項目 2 と同様に K15C/K24C にユビキチンを付加させて調製した。まず PCNA と DNA の相互作用を Native gel shift assay で評価したところ、PCNA 単独では DNA に結合しないことがわかった。このことは、3 量体リング構

造の PCNA は DNA 上をスライディングし、DNA から抜け落ちしてしまっていることが考えられる。しかし、これに PAF15-Ub2 を加えると、PCNA:DNA:PAF15-Ub2 の 3 者複合体が形成された。PAF15 は中央領域の PIP box で PCNA の front face に結合し、N 末端領域は PCNA の 3 量体リング構造の中をくぐり、PCNA の back face に突き出ることが報告されている。PAF15-Ub2 が PCNA と DNA の結合を安定させたことから、ユビキチン化領域を含む PAF15 の N 末端が DNA 結合に寄与したと考えられる。さらにこの 3 者複合体に DNMT1 を加え、DNMT1 が PAF15-Ub2 によって PCNA の back face に局在し酵素活性化する事を構造生物学的に示すために、4 者複合体のクライオ電子顕微鏡解析を行った。粒子の切り出し後に 2 次元クラス分けを行った。その結果、PCNA のリング構造の片面に DNMT1 に相当すると考えられる電顕マップが観測された。このことは、PAF15-Ub2 が DNMT1 を PCNA の back side に呼び込んでいることを反映していると考えられる。しかし、いくつか問題点がある。まず PCNA のリング構造の中にあるはずの DNA が観測されなかった。DNMT1 を加えることによって、DNA が抜け落ちてしまったことが考えられる。また、DNMT1 は PCNA の back side で大きく揺らいでいることが考えられた。これは DNA が抜け落ちたことにより、DNMT1 が DNA 上に固定化されなかったためであると考えられる。今後は、DNA の解離を防ぐために架橋試薬を用いた化学架橋による 4 者複合体の安定可を目指す。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nishiyama Atsuya, Mulholland Christopher B., Bultmann Sebastian, Kori Satomi, Endo Akinori, Saeki Yasushi, Qin Weihua, Trummer Carina, Chiba Yoshie, Yokoyama Haruka, Kumamoto Soichiro, Kawakami Toru, Hojo Hironobu, Nagae Genta, Aburatani Hiroyuki, Tanaka Keiji, Arita Kyohei, Leonhardt Heinrich, Nakanishi Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure stable maintenance DNA methylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15006-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Mishima Yuichi, Brueckner Laura, Takahashi Saori, Kawakami Toru, Otani Junji, Shinohara Akira, Takeshita Kohei, Garvilles Ronald Garingalao, Watanabe Mikio, Sakai Norio, Takeshima Hideyuki, Nachtegaal Charlotte, Nishiyama Atsuya, Nakanishi Makoto, Arita Kyohei, Nakashima Kinichi, Hojo Hironobu, Suetake Isao	4. 巻 25
2. 論文標題 Enhanced processivity of Dnmt1 by monoubiquitinated histone H3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 22 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12732	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Jimenji Tomohiro, Matsumura Rumie, Kori Satomi, Arita Kyohei	4. 巻 516
2. 論文標題 Structure of PCNA in complex with DNMT1 PIP box reveals the basis for the molecular mechanism of the interaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 578 ~ 583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.06.060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 1.Kori S, Ferry L, Matano S, Jimenji T, Koder N, Tsusaka T, Matsumura R, Oda T, Sato M, Dohmae N, Ando T, Shinkai Y, Defossez PA, Arita K.	4. 巻 27
2. 論文標題 Structure of the UHRF1 Tandem Tudor Domain Bound to a Methylated Non-histone Protein, LIG1, Reveals Rules for Binding and Regulation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 485-496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.str.2018.11.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kori Satomi, Jimenji Tomohiro, Ekimoto Toru, Sato Miwa, Kusano Fumie, Oda Takashi, Unoki Motoko, Ikeguchi Mitsunori, Arita Kyohei	4. 巻 432
2. 論文標題 Serine 298 Phosphorylation in Linker 2 of UHRF1 Regulates Ligand-Binding Property of Its Tandem Tudor Domain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 4061 ~ 4075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmb.2020.05.006	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa Ayako, Walinda Erik, Arita Kyohei, Sugase Kenji	4. 巻 49
2. 論文標題 Structural dynamics of double-stranded DNA with epigenome modification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 1152 ~ 1162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkaa1210	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Satomi Kori, Laure Ferry, Shohei Matano, Tomohiro Jimenji, Toru Ekimoti, Takashi Oda, Pierre-Antoine Defossez, Mitsunori Ikeguchi, Kyohei Arita
2. 発表標題 Conserved phosphorylation in UHRF1-binding partners regulates its binding to the peptide binding groove of UHRF1 TTD domain
3. 学会等名 16th Conference of the Asian Crystallographic Association: AsCA2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiro Jimenji, Satomi Kori, Kyohei Arita
2. 発表標題 Structural basis for recognition of DNMT1 PIP box by PCNA
3. 学会等名 16th Conference of the Asian Crystallographic Association: AsCA2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松澤舜, 若月誠, 柴野歩実, 郡聡実, 古川亜矢子, 西村善文, 西山敦哉, 中西真, 有田恭平
2. 発表標題 A unique mechanism for multi-monoubiquitination of histone H3 by UHRF1
3. 学会等名 第42回分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴野歩実, 松澤舜, 郡聡実, 西山敦哉, 中西真, 有田恭平
2. 発表標題 Molecular mechanism for multiple-monoubiquitination of replication factor PAF15
3. 学会等名 第42回分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Arita Kyohei, Ishiyama Satoshi, Nishiyama, Atsuya, Defossez, Pierre-Antoine, Nakanishi, Makoto
2. 発表標題 Structural Study for Recognition of Ubiquitylated Histone H3 by DNA Methyltransferase
3. 学会等名 ECM32 32nd European Crystallographic Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satomi Kori, Laure Ferry, Shohei Matano, Noriyuki Koderu, Takashi Oda, Pierre-Antoine Defossez, Kyohei Arita
2. 発表標題 Crystal structure of UHRF1:LIG1 complex revealed structural change of UHRF1 and the key residues for high affinity binding
3. 学会等名 ECM32 32nd European Crystallographic Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松澤舜, 柴野歩実, 若月誠, 郡聡実, 有田恭平
2. 発表標題 Molecular mechanism for multiple-monoubiquitination of histone H3
3. 学会等名 第13 回エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 郡聡実, 治面地智宏, 又野翔平, 松村るみ糸, 横山遥, 西山敦哉, 中西真, 佐藤衛, Pierre Defossez, 有田恭平
2. 発表標題 Structural basis for the regulation of DNA methylation maintenance by replication factors
3. 学会等名 第13 回エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有田恭平, 石山怜, 西山敦哉, 中西真, 川上徹, 未武勲
2. 発表標題 マルチプルモノユビキチン化ヒストンH3が制御するDNA維持メチル化の構造基盤
3. 学会等名 第91 日本生化学化大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 郡聡実, Laure Ferry, 治面地智宏, 又野翔平, 松村るみ糸, 古寺哲幸, 安藤敏夫, 佐藤衛, Pierre Defossez, 有田恭平
2. 発表標題 複製因子DNA ligase 1の認識に基づいたUHRF1の構造変化の解析
3. 学会等名 第18 回蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

メチル基1つでDNAの運動性が変わることを解明  
<https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2020/202012arita.html>  
リン酸化によるUHRF1の結合相手の制御の仕組みを解明  
<https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2020/202006arita.html>  
横浜市立大学 生命医科学研究科 構造生物学研究室 有田グループ  
<http://www.mls.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/xtal-mls/members/kyouhei/index.html>  
横浜市立大学 ニュース  
<https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2019/202003arita.html>  
横浜市立大学 生命医科学研究科 ニュース  
[http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/news/20190712\\_arita.html](http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/news/20190712_arita.html)  
UHRF1とLIG1の複合体構造解析 ～阻害剤開発の基盤となる相互作用部位を同定～  
<https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2018/201901arita.html>  
横浜市立大学 生命医科学研究科 構造生物学研究室 有田G ウェブサイト  
<http://www.mls.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/xtal-mls/members/kyouhei/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	西山 敦哉  (Nishiyama Atsuya)  (50378840)	東京大学・医科学研究所・准教授    (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------