

京都大学	博士 (人間健康科学)	氏 名	有岡祐子
論文題目	Activation-induced cytidine deaminase alters the subcellular localization of Tet family proteins (和訳) Activation-induced cytidine deaminase による Tet ファミリータンパク質の細胞内局在制御		
(論文内容の要旨) <b>【背景】</b> Activation-induced cytidine deaminase (Aid) は、DNAシトシンをウラシルに変換する酵素であり、核-細胞質間をシャトリングしながらDNA修飾を制御していると考えられている。近年、Aidが5-ヒドロキシメチルシトシン (5hmC) を介して能動的DNA脱メチル化に関与している可能性が報告された。5hmCはTen-eleven translocation (Tet) ファミリー (Tet1, 2, 3) により5-メチルシトシンがヒドロキシル化されたものであり、新しいDNA塩基としても注目されている。本研究では、DNA脱メチル化関連酵素と示唆されるAidとTetファミリータンパク質について、各々の細胞内局在を中心に両者の関係を明らかにすることを目的とした。 <b>【方法・結果】</b> ヒト培養細胞にAidとTetを一過性に単独発現、又は共発現させ、共焦点顕微鏡により細胞内局在を観察した。単独発現では、Aidは細胞質に、Tet1と2は主に核に、Tet3は核と細胞質の両方に局在が確認された。しかし、TetをAidと共発現させると、Tetファミリーは全て細胞質へと局在を変化させた。一方で、Aidと高い相同性をもつApobec1やApobec2との共発現においては、Tetファミリーは局在の変化を示さなかった。次に、シャトリング機能を欠損させたAid変異体を作製し、Aidとの共発現によるTetの局在変化について、Aidのシャトリング機能との関連を調べた。Aidのシャトリング機能が欠損していると、Tet1は局在変化を示さずに、常にその局在は核のままであった。さらに、共免疫沈降により、AidとTet1の相互作用が確認された。 <b>【考察・結論】</b> Aid との共発現による Tet ファミリーの局在変化は Aid の局在に依存し、さらに Aid のシャトリング機能に関与していた。本結果は、Aid が特異的に Tet ファミリーの細胞内局在を制御している可能性を示唆するものである。両因子による DNA 脱メチル化メカニズム解明へのさらなる検討が期待される。			

(論文審査の結果の要旨)

Activation-induced cytidine deaminase (Aid) は核-細胞質間をシャトリングしてDNA修飾を制御している。近年、Aidが5-ヒドロキシメチルシトシン (5hmC) を介して能動的DNA脱メチル化に関与する可能性が報告された。5hmCはTetファミリー (Tet1, 2, 3) により5-メチルシトシンがヒドロキシル化されたものである。審査した論文は、DNA脱メチル化関連酵素と示唆されるAidとTetファミリータンパク質について、各々の細胞内局在を中心に両因子の関係を明らかにすることを目的とした研究である。培養細胞にAidとTetを単独発現、又は共発現させ、共焦点顕微鏡により細胞内局在を観察した結果、単独発現ではAidは細胞質に、Tet1と2は核に、Tet3は核と細胞質の両方に局在が確認された。しかし、Aidとの共発現時ではTetファミリーの細胞内局在は細胞質へと変化した。シャトリング機能欠損Aidとの共発現ではTetファミリーの局在は変化しなかったことから、両因子の共発現時におけるTetファミリーの細胞内局在は、Aidの局在に依存し、Aidのシャトリング機能に影響を受けることが明らかとなった。

上述の研究はDNA脱メチル化関連因子の制御機構の解明に貢献し、特にDNAメチル化状態の制御に対して、関連因子の細胞内局在制御という新しい知見を与えたと考えられる。

したがって、本論文は博士 (人間健康科学) の学位論文として価値あるものと認定する。なお、本学位授与申請者は、平成24年12月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。