

久保修一 学位論文審査要旨

主査 久郷裕之
副主査 竹内 隆
同 初沢清隆

主論文

Oct motif variants in Beckwith-Wiedemann syndrome patients disrupt maintenance of the hypomethylated state of the *H19/IGF2* imprinting control region

(ベックウィズ-ウィーデマン症候群患者のOctモチーフバリエーションは、*H19/IGF2* インプリント制御領域の低メチル化状態維持機能を妨げる)

(著者：久保修一、村田千洋、岡村華世、酒瀬川琢、櫻井千恵、初沢清隆、堀直裕)

令和2年 FEBS Letters 594巻 1517頁～1531頁

参考論文

1. OCT3/4-binding sequence-dependent maintenance of the unmethylated state of CTCF-binding sequences with DNA demethylation and suppression of *de novo* DNA methylation in the *H19* imprinted control region

(*H19*インプリント制御領域上でのOCT3/4結合配列依存的なDNA脱メチル化および新規DNAメチル化の抑制によるCTCF結合配列の低メチル化状態の維持)

(著者：堀直裕、久保修一、酒瀬川琢、櫻井千恵、初沢清隆)

令和2年 Gene 743巻 144606

2. Characterization of MORN2 stability and regulatory function in LC3-associated phagocytosis in macrophages

(マクロファージ内のLC3-関連ファゴサイトーシスにおけるMORN2安定性および制御性機能の特徴)

(著者：森田真矢、梶江真由、櫻井千恵、久保修一、高橋美紀、木下大生、堀直裕、
初沢清隆)

令和2年 Biology Open DOI:10.1242/bio.051029

審査結果の要旨

本研究はマウス胚性腫瘍細胞P19を用いて、Beckwith-Wiedemann症候群(BWS)患者の母方アレル*H19*インプリント制御領域(ICR)から見出されたOct motifの配列バリエーションとICR高メチル化異常との関連を明らかにしたものである。細胞に一過性に導入したプラスミドを用いた解析により、Oct motif依存的に生じるDNA脱メチル化は、疾患との関連が見出されているmotifのバリエーションによって強く抑制されることを示した。またP19細胞の染色体DNAに組換え導入したICRの解析によって、疾患関連バリエーションを有するICRではDNA脱メチル化が抑制され、新規メチル化が生じることを示した。本論文は、BWS患者の母方ICR高メチル化異常にDNA脱メチル化活性の抑制が関与する可能性を初めて示したものであり、明らかに分子遺伝学および発生生物学の学位水準を高めたものと認める。