OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Tet1-dependent chromocenter clustering in DNA hypomethylated cells
Author(s)	萩原, 遥太
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/82351
rights	© 2021 Hagihara et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　萩原　遥太　）	
論文題名	*Tet1*-dependent chromocenter clustering in DNA hypomethylated cells (低メチル化細胞におけるTet1依存的なクロモセンタークラスタリング)

論文内容の要旨

Pericentromeric heterochromatin (PCH), constitutive heterochromatin of pericentric regions, plays crucial roles in various cellular events, such as cell division and DNA replication. PCH forms chromocenters in the interphase nucleus and chromocenters further cluster at the prophase of meiosis. This chromocenter clustering has been reported to be critical for subsequent meiosis progression, such as synapsis formation. However, the underlying molecular mechanism of chromocenter clustering remains elusive. In this study, I found that global DNA hypomethylation, 5hmC enrichment in PCH, and chromocenter clustering of *Dnmt1*-KO ESCs were similar to those of female meiotic germ cells. I revealed *Tet1* was essential for the deposition of facultative histone marks of H3K27me3 and H2AK119ub at PCH and the chromocenter clustering in *Dnmt1*-KO ESCs. In this situation, RING1B, one of the core components of PRC1 was recruited to PCH by *Tet1* and PRC1 played a critical role in the chromocenter clustering. Rearrangement of chromocenter under the hypomethylated condition was mediated by liquid-liquid phase separation in *Dnmt1*-KO ESCs. I also found *Tet1*-KO mice showed chromocenter clustering abnormality at the meiotic prophase. Therefore, I demonstrated a novel role of *Tet1* in the chromocenter rearrangement in DNA hypomethylated cells.

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名（　萩原　遥太　）	
	（職）　氏名
論文審査担当者	主査　教授　仲野　徹 副査　教授　平岡　泰 副査　教授　深川　竜郎

論文審査の結果の要旨

ヘテロクロマチンが核内で集合するクロモセンター・クラスタリングは減数分裂の正常な進行に必須の現象であるが、その分子機構はほとんど分かっていなかった。申請者は減数分裂期の雌性生殖細胞をと同様にDNAメチル化が低下したES細胞を用い、DNA脱メチル化関連遺伝子Tet1がクラスタリングに重要であることを見いだした。また、DNA脱メチル化に関与するTet1は遺伝子抑制複合体であるPRC1のクロモセンターへの局在を制御することでクラスタリングを誘導していること、さらに雌の減数分裂期の生殖細胞においてもTet1はクラスタリングに重要な役割を果たすことを明らかにした。以上のように申請者はDNAの低メチル化状態にあるES細胞と雌性生殖細胞のいずれもにおいてTet1がクラスタリングを制御していることを明らかにし、染色体生物学上新たな知見をもたらした。したがって本審査委員会は申請者に博士（理学）の学位を授与するに値すると判断した。