

審査の結果の要旨

氏名 高松 邦彦

本研究は、全ヒトゲノムのシーケンスに続く重要な解析である新規遺伝子の予測、特定をヒト21番染色体上で行い新規遺伝子の発見を試み、さらに発見した新規遺伝子について解析を試みたものであり下記の結果を得ている。

1. ヒト21番染色体上において、GENSCAN等の遺伝子予測プログラム、及びESTデータベースを利用した結果、ヒト21番染色体上の Down Syndrome Critical Region(DSCR)と呼ばれている領域に、12のESTにマッチした遺伝子(後に *DSCR9* と命名)、また3つのESTにマッチした遺伝子(後に *DSCR10* と命名)の3'領域の予測が示された。RT-PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction)解析と Northern-Blot 解析により *DSCR9* が testis 特異的に、RT-PCR 解析により *DSCR10* が testis と placenta 特異的に発現していることが示された。

3'側は3'RACEを行った後クローニングとシーケンスを、5'側については Oligo-capping 法を用いて5'側のcDNAを作成後クローニングとシーケンスを行い新規遺伝子 *DSCR9* を同定し、またヒト21番染色体のゲノム配列と比較することで、*DSCR9* が全長約1.4Kbのシングルエクソン遺伝子であることが示された。

3'側はESTデータベースの情報を用い、また5'側は5'RACEを行った後クローニングとシーケンスを行い *DSCR10* を同定し、またヒト21番染色体のゲノム配列を比較することで *DSCR10* が全長約850塩基、3エクソンの遺伝子であることが示された。

2. 様々な家畜動物(dog, cat, chicken, pig, bovine, mouse)のゲノムDNAを用いて

southern-blot 解析(zoo-blot 解析)を行ったところ、*DSCR9*と*DSCR10*の類似配列がこれらの家畜動物には見いだせないことが示された。ヒトのDSCRに相当する1.5MbのマウスゲノムシーケンスとヒトDSCRを比較して塩基配列レベルの詳細な解析をおこなったところ、*DSCR9*と*DSCR10*を除く10個の遺伝子はゲノム上の順番と向きが両ゲノムに保存されているが*DSCR9*と*DSCR10*遺伝子の類似塩基配列はマウスシンテニックリージョンに見いだせないことから、*DSCR9*と*DSCR10*が進化上、ヒトとマウスが分岐した後に出現したことが示された。次に様々な霊長類(chimpanzee, gorilla, orangutan, crab-eating monkey, African green monkey, spider monkey)についてsouthern-blot 解析(zoo-blot 解析)が行われ、*DSCR9*と*DSCR10*の類似配列が、これらの霊長類ゲノムに存在することが示され、また同時に進化進化上ヒトに近いければ近いほど(chimpanzee や gorilla)類似配列が多いことも示された。この両結果より、*DSCR9*と*DSCR10*遺伝子が、霊長類に特異的に出現してきたことが明らかにされた。

3. ヒトゲノムの21番と11番染色体と、マウストラフト配列及びマウスmRNAデータベース(FANTOM2とNCBI Build 32)を用いてコンピュータ上で比較ゲノム解析を行い、霊長類に固有な遺伝子がヒト21番染色体におよそ9%、ヒト11番染色体上におよそ2%あることが示された。

以上、本論文ではヒトゲノムの解読の次段階として非常に重要な新規遺伝子の同定を行い、新規遺伝子*DSCR9*及び*DSCR10*を同定し、これらが霊長類に固有の遺伝子であることを発見した。さらに、発見した霊長類固有の遺伝子の存在を一般化させ、ヒトゲノム中にも霊長類固有の遺伝子群が存在することをヒトゲノムとマウスゲノム間の比較ゲノム解析を行い明らかにした。本研究はこれまでにほとんど未知であった霊長類に特異的な遺伝子の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。