

## 論文審査の結果の要旨

氏名 大西 啓介

本論文は4章からなり、第1章は論文概要について、第2章はDSCAM遺伝子の多様性と進化について、第3章はヒト全ゲノム配列をもちいて解析したヒトゲノム中の直列重複している遺伝子の構造について、第4章はヒト14番染色体上に位置している非翻訳RNAクラスターの進化について、述べられている。

ショウジョウバエのDSCAM 遺伝子はエクソン4, 6, 9, 17の各メンバーが反復した構造をもち、選択的スプライシングによってそれぞれから1つずつのエクソンを選ぶことにより、3万以上の mRNA を生じうる。DSCAM 遺伝子のゲノム構造をショウジョウバエの3種(*melanogaster*・*yakuba*・*pseudoobscura*) で比較解析し、多くのエクソンは3種間で高度に保存されているものの、エクソン6では *yakuba* で特異的に失われたメンバーがいくつも存在することを明らかにした。次に、昆虫4種(ショウジョウバエ、ハマダラカ、カイコ、ミツバチ)に加え、自身が配列決定したアブラムシの配列を用いて比較解析し、選択的スプライシングを受けないエクソンのアミノ酸配列は昆虫の種間で高度に保存されていること、エクソン17を除き目・科のレベルではそれぞれの系統特異的にエクソン重複が生じたこと、を明らかにした。さらに、ミツバチとアブラムシそれぞれでcDNAの塩基配列を決定し、いずれの種でもこれらエクソンが様々に組み合わせられてトランスクリプトームの多様性に寄与していることを示した。また、ハチにおいてはスプライシングのエラーが多いのに対し、アブラムシではエラーが少ないことも明らかにした。

次に、トランスクリプトーム、プロテオーム、インタラクトーム等の多様性の一端を担う未知の反復構造をヒトゲノム中から探索することを目的として、ヒト全ゲノム配列の自己ドットプロットを作成した。その結果、1) ヒトゲノムにおいてショウジョウバエゲノムよりもはるかに多数の反復構造が存在する、2) ドメインの反復構造をもつ遺伝子はヒト、ショウジョウバエとも多く、構造タンパク質が主である、3) エクソンあるいは遺伝子断片の反復をもつ遺伝子はヒトの方が多く、4) しかし、ショウジョウバエDSCAM 遺伝子のような複数の Alternative Exon のクラスターをもつ未知の遺伝子構造はヒトゲノム中からは検出できなかったが、機能未知ながら何らかの機能をもつ可能性が高い反復構造が複数存在する、こと等を明らかにした。

上記で得られた未知の反復領域のうち、1辺が20kb以上のプロットが200kb以内に3つ並ぶ極めて特異な反復構造をもつ領域を詳細に分析した。3プロットとも読み枠をもたず、フグ・ニワトリ・オポッサムのゲノム中には相同性のある領域が確認できなかったが、マウス・ラット・イヌ・ウシのゲノム中には明確に1:1に対応する領域が見つかった。解析の結果、クラスター1とクラスター2はsnoRNAの反復構造であった。哺乳類4種における分子系統解析の結果、クラスター1はヒト・イヌ・ウシで保存性が高かったが、マウス・ラットではそれぞれの系統に特異的な進化を果たしたメンバーが大部分を占めることを示した。一方、クラスター2は大部分のメンバーがヒト・イヌ・ウシのそれぞれの系統で特異的な進化を果たしたことが明らかとなった。クラスター3はメンバーの1つがマウス脳由来の既知miRNAと配列が完全に一致したことから、miRNA反復クラスターであることが明らかとなった。本クラスターのヒトパラログ間の塩基配列の相同性は平均60%と多様性が高い。しかしマウス23メンバー中22メンバーでヒトに相同な配列があり、前駆体領域において大部分の配列が高度に保存されていた。それ以外のうちヒト7メンバーはマウスゲノム中に対応するものが見つからず、そのうちいくつかはイヌゲノム中にも存在しないことから、ヒトの系統特異的に生じた可能性が高い。前駆体2次構造の自由エネルギーの値から、ヒトとマウスそれぞれの系統で独立にmiRNAの偽遺伝子化が起こった可能性を強く示唆する結果を得ている。

以上、本研究は反復構造をもつゲノム情報を全ゲノムにわたり網羅的かつ詳細に解析した点で、極めて先進的かつ野心的であるとの非常に高い評価を受けた。なお、本論文第4章は植田信太郎との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。よって、博士（理学）の学位を授与できると認める。