

審査の結果の要旨

氏名 金城 聖文

平成17年8月9日、審査委員会は論文提出者に対し、学位請求論文の内容及び専攻分野に関する学識について口頭による試験を行った。

本論文は、ヒトゲノムにおける ChIP-chip 解析法(転写因子結合部位の網羅的同定方法)の確立を柱に、ゲノムワイドな p53 結合、ヒストン修飾、ならびに遺伝子発現変化を同時に観察し、p53 による転写制御を統合的視点で理解することを目的とする研究である。第1章では、p53、及びヒストン修飾と転写制御との関係について先行研究を紹介し、ゲノムワイドな視点の必要性について述べている。第2章では、p53 下流遺伝子の網羅的遺伝子発現解析を行い、下流候補遺伝子におけるプロモーター解析の結果、p53 結合コンセンサス配列が遺伝子プロモーター領域のみならず、広くゲノム領域全体に存在することを示している。これは、p53 結合部位をゲノムワイドに観察する必要性の根拠の一つとなっている。第3章では、ゲノムタイリングアレイを用いた ChIP-chip 解析法の確立に必要な条件検討を紹介し、最終的な実験プロトコルを提示している。第4章では、ENCODE 領域(全ゲノムの約1%)における p53 結合部位、及びヒストン修飾部位の ChIP-chip 解析を行い、ゲノムの広い領域において複数の p53 結合部位を同定している。次に、p53 結合部位の約80%が p53 結合コンセンサス配列をもつことを明らかとする一方で、p53 結合コンセンサス配列をもたない p53 結合部位については、CREB、IRF-1 等の結合コンセンサス配列が存在することを示している。これは、他の DNA 結合蛋白質を介した、間接的な p53 結合の可能性を示唆するものである。また、RefSeq 遺伝子構造に基づいて、p53 結合領域をゲノム領域毎に分類し、各領域において、異なるヒストン修飾パターンを持つことを示している。これは、p53 結合部位がゲノム領域毎に機能的多様性をもつこと、及びヒストン修飾との協調的作用が存在することを示唆するものである。さらに、ゲノム領域毎に、p53 結合部位周辺の遺伝子発現変化を調べ、遺伝子の 5' UTR 上流領域に p53 が結合する場合には、発現が増加する傾向があること、及び遺伝子の 3' UTR 下流領域に結合する場合には、発現が減少する傾向にあることを示している。但し、一方で本研究の対象は全ゲノム領域の約1%に限られ、現象論を展開するほどのデータ蓄積がないとの見解も述べている。最後に、非遺伝子領域における p53 結合領域については、予測される未知遺伝子の存在確立は高くなく、より離れた領域の転写調節に関わっている可能性について述べている。

論文提出者は、ヒトゲノム上の転写因子結合部位を網羅的に同定する方法(ChIP-chip 解析法)を確立し、p53 結合部位、ならびにヒストン修飾部位をゲノムレベルで観察することに成功している。従来、転写制御研究の多くは遺伝子プロモーター領域を中心に行われてきたが、そ

れ以外の領域における転写因子の役割についても昨今注目されるようになってきている。転写因子結合部位の網羅的解析は、今後の転写研究の柱となりうるものであり、その基礎となる手法を確立した点で、本論文の貢献は大きいと言える。

また、p53 による転写制御について、p53 結合部位のゲノム領域毎の機能的多様性に着目し、ヒストン修飾パターンとの組合せによる転写制御機構という新しい現象を捉えることに成功している。遺伝子構造上の部位によって、p53 結合部位は異なるヒストン修飾パターンを示すことを明らかにしており、転写調節の網羅的研究におけるコンセプトを提示している点で、本論文の独創性は高いと言える。

よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。