

# 論文審査の結果の要旨

氏名 内山郁夫

本論文は6章からなる。第1章と2章では、イントロダクションとして本論文全体の概要及び近年における微生物（とくに原核生物）ゲノムシークエンスの増大によって、ゲノムデータからの比較解析を通じて有用な生物学的知見を獲得することがゲノム研究の重要課題になり、そのための大量ゲノム配列の比較解析及びその情報学的ツール開発の重要性等が述べられている。第3章では、実際に微生物ゲノム間の比較解析を行うためのシステムであるMBGDの構築について述べられている。MBGDでは多種類の微生物ゲノム間におけるオーソログ遺伝子の対応付けが配列相同性検索によって自動的に行われる。この操作によって、当該微生物間でのオーソログ遺伝子の対応表が作成され、この表から各微生物の機能的共通点や相違点を容易に判断できる。またそれを実行するための手法 DomClust プログラムが開発され、その理論的背景及び計算精度の評価等が第4章にまとめられている。第5章では、とくに近縁微生物ゲノム間での挿入、欠失、逆位、重複などのゲノム構造のさまざまな変化や違いを発見するためのツールであるCGATの開発について述べられている。CGATではドットプロット及びアランメントの表示によって広い範囲の構造変化と局所的な変化の両方を容易に観察できる。第6章は、本論文で浮上した問題点を含めた総合的な考察及び比較ゲノム解析の将来展望を論じている。

本論文は、微生物ゲノム間の比較解析におけるオーソログ遺伝子の対応付けとデータベースの構築が、生物学的な機能解明にきわめて有効であることを認識している。その認識の上に、オーソログ遺伝子の対応を迅速かつ精度高く、また自動的に行える情報学的手法及びユーザーフレンドリーなさまざまなツールの開発を行っている。一方、近年における微生物ゲノム配列の著しい増大に伴い、人手による精度高い比較解析は不可能な状況となっている。しかしながら、こういった世界状況及び将来の問題点に対応できる上記解析ツールを世界に先立って開発してきた本論文は特筆できる。事実、MBGDと類似したオーソログ遺伝子を同定する手法は世界的に数種類開発されているが、これらの手法の優劣の判定をCOGによる分類がどの程度再現できるかを指標にして行った結果、本論文の手法はもっとも再現率および精度の高いことが証明されている。

そのため、MBGD は我が国有数の統合的な比較ゲノム解析データベースとして世界的にも最も知られたデータベースの一つになっている。また、本論文提出者が著書の一人となっている発表論文（査読付き国際誌）はこれまでに23報あり、それらは生物学と情報学の両方の領域にまたがっている。この論文数及び専門領域の広さは本論文提出者の生物学的及び計算科学的な両面における高い学識と能力を裏付けている。

以上、微生物ゲノムの機能特定及び進化を研究する上できわめて重要なツールを数々構築し、世界有数な比較ゲノム解析データベースを創出した本論文提出者に対して本審査委員会は全員一致で博士（科学）の学位を授与することが適当であることと判断した。

なお、以下に本論文のさらなる発展を期待してコメントを記しておく。

- 1) 多数の微生物ゲノムが混在し分別が不可能なゲノムリソースから読まれたゲノム断片がメタゲノム研究では蓄積されつつある。本手法の拡張することにより、由来が不明なゲノム断片を分類することは可能であろうか？
- 2) 多数のエクソンから構成される真核生物の遺伝子を分類するためには、どのような手順を追加する必要があるだろうか？
- 3) 種系統を越えた微生物間の遺伝子の水平伝搬はときどき微生物に決定的な機能付与を起こす。そのため、水平伝搬した遺伝子またはゲノム領域の効率的な同定は今後重要な課題となる。