

論文審査の結果の要旨

氏名 黒崎 辰昭

本論文は3章からなり、第1章では霊長類 *ATXN1* 遺伝子におけるマイクロサテライトリピートの多様性、第2章では霊長類進化の過程で獲得した *ATXN1* 遺伝子のマイクロサテライトリピートの機能比較、第3章ではヒト *ATXN10* 遺伝子におけるマイクロサテライトリピート獲得の進化プロセスが述べられている。

マイクロサテライトリピート（1～6塩基を単位とする直列型反復配列）の異常伸長を原因とするリピート病と呼ばれる神経疾患、筋疾患などが、これまでに40以上知られている。リピートの伸長はその他の突然変異と異なり、世代間でダイナミックに変化し、突然変異率が高い。また、繰り返し数の多い配列は少ないものよりも伸長しやすく、リピートがある一定の閾値を超えると病気を発症する。しかし一方で、マイクロサテライトリピートはゲノム中に豊富に存在し、その突然変異率の高さからゲノム進化の一要因として指摘されてきた。さらに、ヒトとマウスのリピート長を比較すると、病気の原因となるリピートは正常アレルにおいてもヒトで顕著に長い傾向にあり、正常アレルのリピート配列もヒトに至る進化の過程で急速に伸長したことが推測されている。本論文では、霊長類におけるマイクロサテライトリピート配列の起源とその進化の解明の一つとして、ヒトとマウスとの間でリピート数の差異が大きい脊髄小脳変性症1型（SCA1）と脊髄小脳変性症10型（SCA10）の各原因遺伝子 *ATXN1*, *ATXN10* に関して、霊長類種間におけるリピート配列の比較解析を行い、マイクロサテライトリピートの分子進化的解析がおこなわれた。

ヒトの *ATXN1* 遺伝子は第7番エキソンにCAGの繰り返しが存在し、これによりグルタミン・リピート構造がコードされている。本論文では、原猿、新世界ザル、旧世界ザルから類人猿に至る様々な霊長類に関して *ATXN1* 遺伝子のゲノム構造を明らかにし、既知の霊長類以外の脊椎動物の遺伝子配列を含めた比較解析がおこなわれた。その結果、原猿、新世界ザルでは明確なリピート構造を形成しておらず、グルタミンとプロリンの入り混じったモザイク状構造を形成しているが、狭鼻猿類（旧世界ザル、類人猿、ヒト）ではグルタミン・リピート構造が存在していることを明らかにしている。また、旧世界ザルのグルタミン・リピート構造はCAGの単純な繰り返しだけで構成されているが、比較的長いリピート構造をもつ類人猿ならびにヒトにおいては、リピート構造中に他のグルタミン・コドン（CAA）あるいは他のアミノ酸残基（コドンCAT）による“Repeat Interruption”

(R I) が存在することを明らかにした。また、リピートDNAの二次構造比較から、ヒト、類人猿、旧世界ザル、新世界ザルではヘアピン構造を形成すること、リピートの長さ依存的にその構造が安定化すること、R I がヘアピン構造の安定化を軽減することを明らかにした。リピートが過伸長したSCA1患者においてR I は観察されないことから、*ATXN1* 遺伝子のCAGリピート構造は霊長類進化の過程、特に狭鼻猿類が分岐後の共通祖先の段階で確立され、リピート長が増した類人猿、ヒトにおいて過伸長を防ぐためにR I 構造を獲得したとする進化的シナリオを提示している。

次に、これら霊長類の *ATXN1* 遺伝子によってコードされる Ataxin-1 タンパク質の機能的多様性を、ヒト Ataxin-1 タンパク質のグルタミン・リピートを特異的に認識し結合する因子として知られているPQB P-1との相互作用から比較検討している。表面プラズモン共鳴法を用いて解析し、PQB P-1は旧世界ザル型のグルタミン・リピート構造とは結合できるものの、新世界ザル型のグルタミンとプロリンの入り混じったモザイク状構造とは結合できないことを明らかにした。これにより、霊長類進化の過程で Ataxin-1 タンパク質の機能変異が起こった一つの証拠を示した。

最後に、ヒトSCA10の原因である遺伝子 *ATXN10* 遺伝子・第9イントロンのATTCTリピート周辺のゲノム構造の詳細な分析によりリピート構造誕生のシナリオを、そして、原猿、新世界ザル、旧世界ザルから類人猿に至る様々な霊長類のゲノム比較によりATTCTリピート誕生のシナリオを解析した。その結果、広鼻猿類と狭鼻猿類の分岐年代(約4000~5000万年前)に起きた *Alu* 配列のレトロトランスポジションを起源とすること、旧世界ザルではリピートユニットとしてのCTTGTとCTGGT配列の、ヒト上科(ヒトと類人猿)ではリピートユニットとしてのATTCT配列の重複により現在の5塩基リピート構造がそれぞれ生じたことを示した。

以上、本研究は霊長類の遺伝子コード領域および非コード領域におけるマイクロサテライトリピートの起源とその進化を詳細な分析によって明解に示したものであり、学問的意義は非常に高い。なお、本論文は植田信太郎、王瀝、二ノ方文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。