

論文内容の要旨

論文題目 Medaka Genome Sequencing and Synchronization between
Genome Evolution and Nucleosome Structure in Medaka Genome
(メダカゲノム配列の解読およびメダカゲノムで見られる
ゲノム進化とヌクレオソーム構造の同期現象について)

氏名 佐々木 伸

メダカは日本の研究者によって確立された多くの近交系統や収集された野生集団があり、発生学および生物学の研究に用いられているモデル生物である。本論文では、近交系メダカ Hd-rR の DNA からホールゲノムショットガン法によって約 10.6 倍分の塩基配列をシーケンシングし、それらをアセンブルすることでメダカゲノムのドラフト配列を決定した。このドラフト配列の塩基単位での精度は約 99.96%あり、またグローバルには、近交系メダカ HNI とのパネルを用いたマッピングにより、約 700 メガ塩基長と推定されるメダカゲノムの真正クロマチン領域に対して 89.7%を方向および順序づけてマップした。このように今回解読したメダカゲノムは現在決定された魚類ゲノムの中では最も高度に配列決定なされており、生命科学研究におけるモデル生物としてのメダカの研究を加速し、魚類全般の研究におけるリファレンスとなる一方、哺乳類その他の生物との比較ゲノム研究においても重要な基盤データとなると考えられる。

高精度にゲノム解読を行った Hd-rR 系統の他に、HNI 系統からも約 2.8 倍分の DNA 配列をシーケンシングし、ゲノムアセンブリを行った。この2つのメダカの系統は約 400 万年前に分岐し北日本と南日本に地理的に隔絶されている。2つの決定されたゲノム配列同士を比較したところ、1645 万個の塩基置換(3.42%)および 285 万個の挿入欠損変異(0.59%)の差違を見つけた。

これらのゲノム間の差違とゲノムのコンテキストの相関性について解析を行い、遺伝子領域の保存傾向やコドンの同義置換/非同義置換の傾向については、既存の研究と一致する結果を得た。一方、Hd-rR より収集した 5' SAGE タグによって同定した転写開始点とゲノム間の差違の間にはこれまでに報告されていない現象、転写開始点より下流の約 200 塩基の周期を持った塩基置換率の低下と挿入欠損変異率の上昇を発見した。

この現象は転写開始点の下流（転写領域）に特異的であり、ゲノム上の距離的には近傍である転写開始点の上流では観察されない現象であることから、転写メカニズム自体に密接に関連していると考えられる。転写機構と関連し、ゲノムの変異機構に関わるシステムとして転写共役修復機構が挙げられるが、他の生物で研究されている同修復機構に関連する遺伝子群の相同遺伝子群がメダカゲノム中に存在することと、同修復機構によって生じるとされている転写領域におけるシトシンとチミンの存在比の偏り現象がメダカにおいても見られることを確かめ、本論文で発見した現象の原因メカニズムの候補の一つとして報告する。

また 200 塩基の周期性はDNAをパッケージングするヌクレオソーム構造との関連性が考えられ、DNAとヒストンタンパク多量体との結合モチーフを用いた計算機的なヌクレオソーム存在確率の推定を行った結果、ヌクレオソームとDNAとの結合位置と塩基置換率の振動現象には関連性が見られる一方、挿入欠損変異率の振動現象についてはヌクレオソームの位置との関連性は低く、転写開始点からの距離と転写頻度が強く関連していることが分かった。

本論文で報告する現象は、以下の3点においてより深い理解を得る手がかりを与える発見である。

- (1) 塩基置換と挿入欠損という変異のパターンごとのそれらを生じるメカニズムとDNA修復機構の違いについて
- (2) ヌクレオソームとゲノム進化の関連性について
- (3) 転写とDNA修復それぞれの機構と遺伝的淘汰について

本論文でのメダカゲノムの解析により得られた結果より、上記の機構についての考察を行う。

(以上)