

論文審査の結果の要旨

氏名 佐々木 伸

論文提出者の佐々木伸は、笠原雅弘と共同で30億塩基対クラスのゲノム解読を可能にする全ゲノムショットガン型アセンブラの研究開発に取り組み、我国が主体となって進めたメダカ、カイコ等の生物種のゲノム解読計画に大きく貢献した。このような大規模ゲノムを対象としたゲノムアセンブラの研究開発は我国最初の試みであった。本博士論文では、こうして解読されたメダカゲノムの塩基置換および挿入変異について詳細な解析を行い、以下に述べるような興味深い性質を報告している。

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保存されており、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。特に近交系はハプロタイプ間の違いが少ないため、ゲノム解読にとっての攪乱要素が抑えられる利点がある。そこでメダカゲノムプロジェクトでは2つの近交系 Hd-rR と HNI の解読を行なった。本論文では、両系統が日本列島の分水嶺により約4百万年前に分岐して以降に蓄積された塩基レベルの変化を詳細に分析している。その結果、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。両系統が交配可能であり種として同一であることを考えると、その塩基置換率は非常に高い。いままで知られている脊椎動物の近縁種の中では最も高い。さらに、この2つの近交系に加えて、東アジア地区に分布している5系統のゲノムを部分的に解読した。その結果、地域的隔離と塩基置換の状態が明確に対応していること、言い換えればゲノムをプローブすることにより、どの地域に生息するメダカの系統であるか否かを判定できることを示した。

以上は、塩基変化をゲノム全域で調べた結果であるが、塩基変化はゲノム全体で均質的に起こるわけではなく、局所的に選択的に発生している。特に遺伝子の転写を制御している領域周辺での塩基置換の様子を調べることは、進化が遺伝子発現に及ぼす影響を考察するための研究材料を提供する。メダカゲノムプロジェクトでは、5'SAGE法により約100万タグの転写開始点が収集されており、このような研究を進める上で十分な情報が得られていた。解析の結果、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ている。この現象は転写開始点の下流(転写領域)に特異的であり、その原因を考察した結果、転写共役修復機構の関与を示す間接的証拠であ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を報告している。一方、200塩基の周期性を説明するために、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を調べている。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た。しかし、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た。

なお本論文の一部は、小原雄治、武田洋幸、森下真一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。

したがって、博士(科学)の学位を授与できると認める。