

本論文は、ゲノムの進化をゲノム構造の比較によって推定するための新たな手法の開発と近縁バクテリアの解析への適用について述べたもので、5章からなる。第1章では、生物進化をゲノムの進化によって解明するという方法論に関するこれまでの研究のレビューがまとめられている。ゲノムの進化を解析するには、異なるゲノム間で対応する遺伝子(オルソログ)を決める必要があること、オルソログの並び方(シンテニー)によってゲノムの進化を推定する方法として、従来は直接隣接した遺伝子をたどってゆくグラフ探索法が用いられているが、ゲノムの個数やサイズが増加するにつれて、探索はきわめて困難になること、などが述べられ、本研究では、これに変わる方法として、ゲノム全体にわたる遺伝子の距離関係の統計を利用することが提案されている。

第二章では、論文提出者の考案した位置プロファイル法について、理論的な背景を含めて詳しく述べられている。この方法では、任意の2個のオルソログの距離関係を比較対象とするゲノムのそれぞれについて求めた上で、それらの偏差の二乗和(分散)を非類似度の測度として定め、これに基づいてオルソログを多次元尺度法によって仮想空間上にマップする。このとき、シンテニーブロックの緩いつながりが仮想空間上でひとまとまりになることを利用してクラスタリングを行い、全てのオルソログを仮想連鎖群(VLG)に分類した。この場合、オルソログの距離関係を表すベクトル同士のユークリッド距離を用いても仮想空間上にほぼ円形の仮想ゲノムを再構築することができるが、VLGを分類するには適当でないことが示された。本手法によって検出できるのは、どのゲノムの上でもほぼ同じ程度はなれたオルソログの対と考えられ、これを **isoapostasy** (距離が同じであること) と名付けている。

第三章では、位置プロファイル法を用いて実際に海洋性シアノバクテリアのゲノムを分析した例が示され、この方法の有効性が実証されている。海洋性シアノバクテリアのゲノムは、8個の VLG からなる。VLG を実際のゲノムの上に逆投影してみると、一つの VLG があるバクテリアのグループではひとまとまりになっているが、別のグループでは2つに分離している例が見られ、VLG がゲノム再編成のマーカーとして有効であることが示された。また、長く連なった VLG 領域と VLG 領域の間には水平移動によって他の生物からもたらされたと思われる共通オルソログがマップされない領域があり、これは従来ゲノムアイランドと呼ばれてきた領域に対応することも示された。

第四章では、第三章で推定された VLG 領域をゲノム上で明確な領域として確定するための新たな手法として、隠れマルコフモデルを利用する方法が紹介され、これにより、ゲノムの構造的進化がよりビジュアルに理解しやすくなった。さらに現実のゲノム解析への利用例として、**CyanoClust** サーバーの構築について述べられ、この中で、VLG 情報を付加することによって遺伝子機能の注釈付け(アノテーション)が効率よくできるようになることが提案されている。

最後の第五章では、これまでの章での解析結果を踏まえ、位置プロファイル法によって得られる情報の吟味と、シアノバクテリア以外のバクテリアへの本手法の適用可能性について言及している。特に手法そのものの検討としては、本手法が当初 **isoapostatic** な関係にあるオルソログ群を検出するのに有効と考えられたにも関わらず、実際にはそうした遺伝子はわずかで、VLG で示されるようなかなり長いゲノム領域にわたってオルソログのシンテニー関係が緩く保たれている領域を見出すことができた点は、結果的にはゲノムコアと呼ばれるゲノム間で比較的良好に保存されているブロックを浮かび上がらせることになり、これはゲノム構造の進化を考える上で有効な指標となることが結論された。

以上のように、本研究は、ゲノム進化をこれまでにない新しい統計的手法によりグローバルに解析しようとするもので、内容的にも斬新であり、また、得られた結果の例もビジュアルにわかりやすいなど、その研究内容は高く評価される。本論文の主要部分である第二・第三章を中心とした部分は、ゲノム進化研究の専門誌として2009年に創刊された **Genome Biology and Evolution** 誌に掲載され、また、第四章の VLG の応用については **Database** 誌に掲載されるなど、その成果は学界にも広められている。

なお、これらの出版論文は指導教員である佐藤直樹との共著であるが、論文申請者の寄与が十分であると判断される。

したがって、本審査委員会は博士(学術)の学位を授与するにふさわしいものと認定する。