

論文審査の結果の要旨

氏名 林 陽 平

本論文は、互いに関連は深いものの異なった視点に基づく2つの研究から構成されており、4章からなる。第1章はイントロダクション、第2章は1つ目の研究であるヒストン“modification web”理論の導出に至る解析の結果と考察、第3章はもう一つの研究“Signal router”理論の導出に至る解析の結果と考察、そして第4章は結論と展望である。

ヒストンに対する化学修飾は多種多様で、様々な核内反応を制御することから、真核生物の遺伝子発現制御の中核を担うとされてきた。その機能的役割に関しては、特定のヒストン化学修飾パターンに応じて下流反応（次の化学修飾やクロマチン因子認識の制御）の方向性が決定されるという「ヒストンコード仮説」が2000年に提唱された。この仮説に基づき、化学修飾同士の制御関係の解析がここ10年隆盛を極めた。そして、化学修飾間の制御関係が次々に明らかになるに連れて、次第にその特徴が露になってきた。

一つは、数十にも上るヒストンの化学修飾が、互いに互いを制御し合う複雑な制御関係を築いているという「複雑性」である。もう一つは、ヒストン化学修飾の集中するN末端テイル領域の欠損や、N末端テイル領域上の個々の化学修飾残基の変異に対して、細胞増殖が影響を受けないという「頑強性」である。これらの性質、即ち「複雑性」及び「頑強性」は、いずれも化学修飾パターンと下流反応の関係を1:1で捉えた「ヒストンコード仮説」では説明不可能であった。これらの性質はシステム全体の内包する構造的特性により生じると考えられたため、ヒストン化学修飾システムの全体構造を基にこれらの性質を説明しうる、新たな理論的枠組みの提唱に着手した。

本論文では、そのような理論的枠組みを構築するため、グラフ理論を基盤としたヒストン化学修飾システムの数理的・構造的解析に着手した。既存の化学修飾間制御関係の知見を文献検索により統合し、ヒストン化学修飾をノード(点)、その間の制御関係をエッジ(線)としたヒストン化学修飾ネットワークを構築した(ヒストン“modification web”)。そして、ヒストン“modification web”が「スケールフリーネットワーク」という特徴的なネットワーク構造を有することを見出した。このネットワーク構造は、エッジを多く持つ少数のノード(ハブ)を持ち、ハブ以外のノードの欠損に対して全体構造を保持できるという「頑強性」を持つ。これらの結果から、ヒストン“modification web”の持つ「スケールフリー性」が、ヒストン化学修飾システムの「頑強性」の基盤であることが示唆された。

次に、「なぜヒストン化学修飾システムがスケールフリーネットワーク構造をとるのか」という問題提起が発せられた。ヒストン“modification web”を構成するノードである化学修飾の多くは、ヒストンの N 末端テイル領域に集中して存在する。そのため、テイル領域は化学修飾を集積する重要な物質的基盤であると捉えられる。そこで、N 末端テイル領域の物質的特性とネットワークの構造的特性の関係性を検証した。その結果、N 末端近くに位置する化学修飾（ノード）程多くの制御関係（エッジ）を持つ傾向を見出した。この結果から、末端に近づく程高いテイル領域の可動性が、「テイル領域の末端から根元にかけてのエッジ数の偏り」というネットワークの不均一性を生じ、ハブを発生させる要因となっていることが示唆された。また、テイル領域の持つ柔軟性は、ノードやエッジを形成するために必要な多種多様な化学修飾酵素や認識因子との相互作用において重要な役割を果たすことも見出した。これらを統合し、高い可動性及び柔軟性を持つ定まった立体構造をとらない領域（不規則領域）が、化学修飾ネットワークの形成を通して情報の受容・集積及び処理を担うという“Signal router”理論を提唱した。

ヒストン“modification web”理論の提唱により、「ヒストンコード仮説」で説明できなかったヒストン化学修飾システムの「複雑性」及び「頑強性」を説明しうる新たな理論的枠組みの提唱に成功した。この理論は、今後「ヒストンコード仮説」に代わる化学修飾研究の新たな指針となることが期待される。また、“Signal router”理論により、特徴的なネットワーク構造が形成、発展するための物質的基盤を世界で初めて明らかにした。ヒストンテイル領域に代表されるような不規則領域は、真核細胞では実に全タンパク質の約 3 分の 1 を占めると予測されながら、長年その生理的意義は不明であった。“Signal router”理論はその生理的意義に関して提唱された初めての概念でもあり、他の不規則領域への拡張が期待される。

なお、本論文第 2 章及び第 3 章は、産業総合技術研究所の千田俊哉主任研究員、東京大学大学院生であった佐野徳彦君、分子細胞生物学研究所の堀越正美准教授との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及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（理学）の学位を授与できると認める。