

論文審査の結果の要旨

氏名 谷本 幸介

本論文は、次世代シーケンサー イルミナ Genome Analyzer (GA)を用いて ChIP-Seq、TSS-Seq、Nucleosome-Seq を行い、低酸素状態での遺伝子発現制御において重要な役割を担う転写因子 Hypoxia Inducible Factor -1 α (HIF-1 α)の結合部位の網羅的同定および解析を行ったものである。ChIP-Seqの結果、HIF-1 α の結合部位は RefSeq 遺伝子の転写開始点近傍だけでなく、イントロン、エキソン、遺伝子間領域にも数多く存在することが明らかになった。TSS-Seqにより、これらの結合部位の近傍には低酸素状態において発現上昇する未知の転写産物が存在することが示された。この結果は Alternative Promoter (AP)からの転写制御や、miRNA 等の制御に HIF-1 α の制御が関与していることを示唆する結果であった。Nucleosome-Seqの結果、HIF-1 α の結合部位は低酸素状態だけでなく、HIF-1 α が発現していない通常酸素状態においても開いたヌクレオソーム構造をとっていることが明らかになった。これは、Hypoxia Response Element (HRE)と呼ばれる HIF-1 α 結合モチーフ配列の有無だけでなく、ヌクレオソーム構造が HIF-1 α の結合に重要な役割を担っていることを示唆する結果であった。

本論文は、HIF-1 α の結合部位、発現量解析、ヌクレオソーム解析という大規模解析を融合させることで、HIF-1 α の結合部位を同定するだけでなく、結合部位のエピジェネティック構造から発現量変化に至る一連の制御について解析した初めての報告であり、低酸素状態における HIF-1 α による発現制御の全体像の解明に向けて大きく貢献するものであると考えられたために、博士（生命科学）を授与するのに適当であると判断された。