

論文審査の結果の要旨

氏名 田中 義章

本論文は、真核生物の遺伝子発現制御などに重要な役割を果たしているとして、近年注目を集めているヌクレオソームのゲノム塩基配列上の配置と、その動的変化について、コンピュータで解析した結果をまとめたものである。ヌクレオソームはヒストンという真核生物間で進化的に高度に保存されたタンパク質の複合体の周囲を DNA が約 2 回転巻き付いた構造をしており、核内で長大な DNA が格納される様式（クロマチン構造）の基本単位となっている。活発に転写が行われている遺伝子の周囲では、ヌクレオソーム構造が消失しているなど、ヌクレオソームがゲノム上にどのように配置されているか、あるいはどのような原理に従って配置されるかは、転写制御メカニズムを理解する上で非常に重要である。さらに、ヒストンタンパク質の特定の残基がリン酸化等の修飾を受けることで、ヒストンの配置が変化する現象も知られており、エピジェネティクスと呼ばれる、塩基配列情報以外の要因が関わる生命現象の典型例として、転写制御研究の最前線を形成している。ことに近年、DNA シークエンサーの性能が驚異的に進歩し、これを用いたいわゆる ChIP-seq 法などによって、生物のゲノム全体にわたるヌクレオソーム配置情報や、ヒストンの修飾情報が比較的容易に得られるようになってきた。また、インターネット技術の進歩や公共データベース活動の充実により、そのような最新データが論文と同時に一般公開され、自由にダウンロードできるようになった。論文提出者は、そのような状況の中で、入手可能ないくつもの実験データを駆使して、以下に述べるような興味深い解析結果を得ている。

論文の主な内容は 3 つの章に分かれている。

第一章には、主に塩基配列からヌクレオソームの位置を予測する複数のアルゴリズムを性能評価した研究結果が記されている。上述のように、ヌクレオソームの配置はエピジェネティックな効果の影響を受けることが知られているが、一方、DNA の立体構造はその塩基配列にもある程度影響されるため、ヌクレオソーム構造をとり易くなるような（あるいはそれを忌避するような）配列パターンも存在する。このような配列依存性をモデル化して、与えられた塩基配列中のヌクレオソームの位置を予測するアルゴリズムがいくつか発表されてきた。そこで申請者は、いくつかの生物種における網羅的なヌクレオソーム位置決定実験結果を用いて、それらの予測法の精度の評価を試みた。さらに、それらの実験結果から、生物種毎にヌクレオソーム位置に好まれる配列パターン、ヌクレオソーム間のリンカー領域に好まれる配列パターンを抽出し、その比較を行った。いずれの結果からも、ヌクレオソーム構造自体の進化的保存性とは裏腹に、ヌクレオソームの位置決定の配列依存性は、種によって大きく異なることが示唆された。

続く第二章では、ヌクレオソーム位置の配列依存性を、配列の周期性から調べた研究について述べている。ジヌクレオチド配列出現のフーリエ変換を用いて、様々なゲノム塩基配列における周期性を調べてみたところ、従来酵母を用いた研究等で示唆されてきたヌクレオソーム構造に特徴的な周期性は、高等生物のゲノムではそれほど顕著でなく、霊長類では Alu リピートに起因するずっと長い周期性の方が顕著であった。この周期がちょうどコアヌクレオソームとリンカー領域を1単位とする長さに一致するため、Alu 配列とヌクレオソームの位置関係を詳しく調べてみたところ、ヌクレオソームは Alu 配列中の決まった位置を好んで配置されていることが、確認できた。そればかりか、その周囲のヌクレオソームの位置取りにまで影響している様子が観察された。

最後の第三章では、複数の研究者や条件下で決定されたヌクレオソームの位置データを重ね合わせてみれば、ヌクレオソームが動き易い場所と、動きにくい場所を特定できるのではないかという発想で、酵母ゲノムにおけるヌクレオソームの動的情報を抽出するという研究について述べている。動的情報を示す二つの指標として、エントロピーとリンカー率の二つを定義したところ、確かにそれらの量は実験で得られたヌクレオソームの不安定性（または安定性）と相関していた。さらに、各遺伝子の転写開始点付近のヌクレオソームの動的情報を調べてみると、各遺伝子の発現頻度のゆらぎとの相関が観察されたほか、制御される遺伝子の機能にも特徴がみられるなど、数々の興味深いデータを報告している。

以上の研究は、従来ゲノム塩基配列の解析からはアプローチが難しかったエピジェネティクスの効果を、最新の実験データを自由に取り捨選択して、配列解析の枠組みから、生物学的に有用な形で示したオリジナルな成果であり、学術的に評価できる。したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。