

論文審査の結果の要旨

氏名 古田 芳一

本論文は、ゲノム（遺伝情報）配列の比較による、遺伝子とゲノムの再編の新しい機構の発見について述べている。

Chapter 2 では、「ゲノム内の逆位（反転）に伴って、その両端の領域がコピーされる」という、遺伝子重複の新しい機構を、同じ種に属する複数のゲノム配列の比較によって発見した。

図式化すると、

—— ある遺伝子 >>>>>>>> ——

というゲノム内の配列から、

—— ある遺伝子 <<<<<<<< その遺伝子のコピー ——

が生じる。ここで、不等号の向きの反転は、ゲノムの一部の逆位を示している。

この機構により、遺伝子の誕生だけでなく、崩壊をも説明できた。この反応が重要であるのは、ゲノム中の遺伝子の増減が、遺伝子の機能の変化を通じて、適応進化において重要な役割を果たすためである。

対象の生物は、半数の人間の胃に住み着き、胃潰瘍、胃がんを起こすピロリ菌である。多数のゲノムの比較によって、逆位がこれを含む 4 つの機構で説明されることを示し、ゲノムの種内進化史の再構築に成功した。

この発見と解析法は、直ちにゲノム進化とがんゲノムの研究に役立つだけでなく、ゲノム科学、遺伝学、分子生物学、進化生物学とそれらの関連する医、バイオテクノロジー、環境などの諸分野に、インパクトを持つと予想される。実際、PNAS 誌（インパクトファクター9.4）（2011年1月6日）に刊行の内容は、ただちに Nature 誌に取り上げられている（2011年1月13日）。

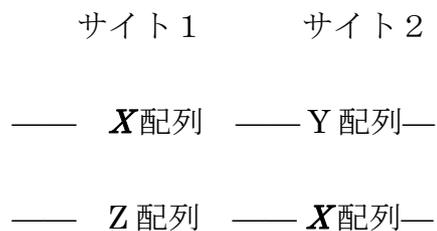
Chapter 3 は、制限修飾系の「動き」について解析したものである。制限修飾系は DNA 切断活性を持つ制限酵素の遺伝子と、DNA メチル化活性を持つ修飾酵素の遺伝子が隣り合って存在している遺伝子塊である。DNA のメチル化は、ゲノム情報の発現等エピジェネティクス（ATGC 以外の DNA に伴う遺伝情報）に影響する。切断活性は、このメチル化という ID の無い外敵等の DNA を破壊する。制限酵素は生命科学の必須の道具でもある。本

研究は制限修飾系の動きについて、データベース中にある全配列を用いて網羅的定量的に解析した。

制限修飾系が繰り返し配列に高頻度で挟まれることを証明した。また、制限修飾系の挿入機構の一般性を示した。さらに、トランスポゾン様の構造の制限修飾系を発見した。これらは、「制限修飾系が「動く遺伝子」である」という仮説を決定的に示す結果として重要である。論文は *Nucleic Acids Research* (インパクトファクター7.5) に掲載された。

Chapter 4 では、「一つの遺伝子内の複数のサイトの間で配列情報が動く」例を、種内(ピロリ菌)でのゲノム比較を通じて発見した。

ひとつのタンパク質遺伝子に次の二つの状態があった。



さらに、配列のサイト間移動は、両方のサイトがともに両側にもっている配列 **a**, **b** での組換えによることが示唆された。



この遺伝子は、制限修飾系のために DNA 配列を認識するタンパク質を作っており、サイト 1 とサイト 2 は、それぞれ DNA 配列の左半分と右半分を読み取る。発見された配列移動によって、この制限修飾系が様々な DNA 配列を認識できるようになり、制限酵素による DNA 切断活性と、修飾酵素のメチル化活性が多様化すること、それが、侵入 DNA への感染防御とエピジェネティクス状態の多様化に寄与することが推測できる。

本発見は、分子生物学において大きなインパクトを持つ。論文は現在投稿中である。

いずれの解析も、遺伝子とゲノムについての根本的に重要な発見を含んでおり、生命科学諸分野に大きく寄与する。

なお、本論文の Chapter 2 は阿部健太郎、小林一三、Chapter 3 は河合幹彦、矢原耕史、高橋規子、半田直史、鶴剛史、大島健志朗、吉田優、東健、服部正平、内山郁夫、小林一三、Chapter 4 は河合幹彦、内山郁夫、小林一三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(生命科学)の学位を授与できると認める。