

Computational analysis of orthologous genes : refined identification, database construction, and functional analysis

その他のタイトル	オーソログ遺伝子のコンピュータ解析 : 精密な同定、データベース構築、および機能解析
学位授与年月日	2015-06-10
URL	http://doi.org/10.15083/00073367

論文審査の結果の要旨

氏名 千葉 啓和

本論文は、近年の多様な生物種のゲノム解析の進展とこれに基づく異種ゲノムの相互比較解析の隆盛に伴って、その重要性がますます高く認識されるようになった、いわゆる遺伝子のオーソログ関係について、様々な角度から論じている。形式的には、大きく三部構成をとっている。

第一部は第 2 章が対応し、遺伝子のオーソログクラスターの同定を従来法に比べて精密に行う方法を提案している。オーソログ遺伝子は、もともと祖先を共有する 2 つの生物種が、種分化によってそれぞれに受け継がれて独自に進化した遺伝子の対を指す用語であるが、多数の生物種のゲノムを比較する需要が高まり、オーソログ関係を有する遺伝子のグループ、オーソログ群、を正確に求める必要性が認識されるようになった。これは、基本的には異種ゲノムにコードされたアミノ酸配列をその類似性を指標にして、クラスタリングすれば得ることができる。しかし、特に細菌類のゲノムを比較するとき、しばしば観察される遺伝子融合のために、異なる進化的背景をもつ遺伝子群が同じクラスターに分類されてしまうという不具合が生じる。そこで、申請者らは、融合遺伝子における接合部位を自動的に推定するような操作を入れて、遺伝子をそこで切断した断片同士で、配列比較とクラスタリングを行う方法を提案した。類似のアプローチは先行研究でもなされていたが、申請者らの方法はそれらよりも高精度でクラスタリングできていることを確認している。より正確なクラスター同定は、より正確な比較ゲノム解析につながるため、本研究には実用的意義が認められる。

第二部は第 3 章が対応し、遺伝子のオーソロジー関係に基づく統合データベースの構築について述べている。比較ゲノム解析や分子進化研究の一つの究極は、地球上の生命の進化の歴史をゲノム上の変化とともに跡づけることであろう。その場合、遺伝子のオーソログ関係は、時間軸と直交する横軸としての基礎となる。申請者が構築したデータベースは、オーソログ関係の記述に必要な概念（専門用語）の体系を独自に構築した **Ortholog Ontology** に基いており、他の類似データベースとの統合が容易になっている。さらに、このオントロジーに基づき、近年注目されているセマンティックウェブの技術を用いて、データベースを構築しているため、インターネット上に分散して維持されている様々なデータベースを含めた統合的なデータベース検索が可能になっている。このデータベースが将来国際的な標準的存在になれるかどうかは未だ不明であるが、今後の世界の流れを先取りした研究としての価値は高いものと思われる。

第三部は第 4 章が対応し、応用研究として、オーソログ関係にある遺伝子において、

タンパク質コード領域の保存の程度と転写制御領域の保存の程度に相関があるかどうかをヒトとマウスにおいて調べた結果を報告している。一般的に言って、機能的に重要な遺伝子ほど、その配列が進化的に保存されていると言えるが、たとえばコード領域がよく保存されている遺伝子では、その上流の転写制御領域もよく保存されているかという疑問に答える研究は従来なかった。申請者らによると、そのような相関は常に見られるわけではなく、大雑把に言って、遺伝子の機能グループによって異なる傾向がみられた。たとえば、転写因子などでは、コード領域も制御領域もよく保存されていたが、リボソームタンパク質などでは、コード領域がよく保存されているのに対して、制御領域の保存度が低かった。コード領域と制御領域の保存に対する淘汰圧のかかり方は、個々の遺伝子におけるそれぞれの必要性に依存するであろうから、ある意味では当然の結果かもしれないが、今後さらに精密な制御領域の比較が行われていく上での先駆的な研究として評価できる。

最終章（第5章）では、生物学的知識発見の基礎となるオーソログ研究の重要性を全体として結論づけている。

なお、本論文第2章で述べられた研究は、内山郁夫との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。同様に、本論文第3章で述べられた研究は、西出浩世、内山郁夫との共同研究であり、本論文第4章で述べられた研究は、山下理宇、木下賢吾、中井謙太との共同研究であるが、どちらも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。

以上 1,819 字