

審査の結果の要旨

氏名 鈴木 裕太

本論文は、四章からなり、第一章では、PacBio シークエンサーを始めとする、SMRT (Single molecule real time) シークエンサーの原理を紹介し、また、これらのシークエンサーから生み出されるデータを解析する既存のアルゴリズムを網羅的に紹介している。SMRT シークエンサーは、既存のシークエンサーに比べて、格段に長いリードを生成することができる一方、エラー率が高いため、アルゴリズム設計に特段の配慮が必要である。本章では、リファレンスゲノムへのマッピング、アセンブリ、構造多型発見、遺伝子の isoform 発見などに関わるアルゴリズムを完結に記述している。

第二章では、PacBio リードによる CpG アイランドのメチル化検出の原理について述べる。PacBio シークエンサーは、DNA ポリメラーズが対合する核酸を付け加えて行く課程を蛍光で観測する。DNA に修飾があると、蛍光が変化する時間間隔 (Inter-pulse duration, IPD) が違ってくるため、メチル化を観測できる。しかし、大変ノイジーなシグナルしか得られないため、そのままでは解析に用いることは不可能である。

第三章は、筆者が提案したメチル化検出アルゴリズム AgIn に関して扱っている。メチル化の検出は、IPD の比をスライディングウインドウ解析するだけでは難しいため、AgIn では、染色体を、低メチル化領域と高メチル化領域に分割するというアプローチを採用する。境界を挟んだ左右の領域それぞれのスライディングウインドウを平均して、それらが最も異なる位置に境界を定める。AgIn はメダカゲノムの To12 トランスポゾン のメチル化を正しく同定できた。また、ヒトゲノムのリピート領域にも応用され、良好な結果を得た。

第四章の前半は、メダカのセントロメア領域におけるメチル化の観測を扱う。メダカのセントロメア領域にはリピートが多いため、従来のシークエンサーでは解析できない。筆者は自らのツール AgIn を用いて、最近発表された Nature Communication 論文において、メチル化の解析を担当した。その解析においては、Bisulfite-seq に比べ、より一様で信頼性のあるデータを得ることができた。さらに、メチル化に相関する配列パターンを発見した。第四章の後半では、Diploid において、両染色体でメチル化状態が異なる部

分にある DNA 配列変異を発見するという問題を扱っている。ここでは、PacBio リードを父方、母方の染色体由来のものに分類し、メチル化の差異を解析する。長いリードを用いることで、アレル特異的メチル化を観測できるゲノム領域を増やすことができる。この解析をヒトゲノムに適用することにより、TP73, ZNF597, ZNF331, HYMAI, MEST, PEG3, PEG13 などにおけるアレル特異的メチル化を発見した。

第三章は、Jonas Korlach, Stephen W. Turner, Tatsuya Tsukahara, Junko Taniguchi, Wei Qu, Kazuki Ichikawa, Jun Yoshimura, Hideaki Yurino, Yuji Takahashi, Jun Mitsui, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Hiroyuki Takeda and Shinichi Morishita 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(科学)の学位を授与できると認める。

以上 1479 字