

論文審査の結果の要旨

氏名 堀 優太郎

本論文は2章と序文、結論よりなる。序文においては発生現象の高い再現性がいかんして達成されているのかという疑問が提示されており、遺伝子発現制御の複雑な心臓がそのような研究を行う上で適した臓器であることが述べられている。第1章ではマウス心室を用いた RNA-seq による網羅的遺伝子発現解析により、心臓発生に重要な転写因子の近傍に長鎖非コード RNA が濃縮されていることが見出された。特に *Tbx5* 遺伝子近傍のものについてノックダウンマウスを作成し、実際に心臓発生に重要な転写産物であることを示した。第2章では、論文提出者は転写因子 *Tbx5* に着目し、この遺伝子の mRNA およびタンパク質レベルでの発現解析を行った。その結果 *Tbx5* は、mRNA とタンパク質の発現パターンが異なっていること、*Tbx5* mRNA にはプロモーターが異なるアイソフォームがあり、それぞれ異なったパターンを示すことを見出した。更に、アイソフォームごとの発現パターンを考慮してもタンパク質発現パターンが単純に導けないことから、*Tbx5* は翻訳段階においても時空間的に制御されていることが強く示唆された。結論部では進化的な観点も含めて心臓転写因子の調節機構やその意義について述べられている。

本論文第1章は、初めて心臓転写因子という非常に狭い遺伝子のカテゴリーに両方向性に転写される長鎖非コード RNA が濃縮されていることを示した。更に、心臓発生における心臓転写因子の発現量依存性に着目し、臓器などにかかわらず発現量が重要な遺伝子において両方向性の長鎖非コード RNA が多く見られることを示したことは、このような RNA 群の一般的な機能を推定する上で重要な発見である。第2章では、*Tbx5* のプロモーターに着目して解析を行い、研究開始時には全くの未同定だったプロモーターの解析を行った。*Tbx5* 遺伝子の制御機構はこれまでも注目を集めていたものの、転写調節にのみ興味を持たれていた。本論文において初めて、*Tbx5* タンパク質の発現制御には翻訳段階も考慮する必要があること、また mRNA のアイソフォーム間で転写制御も異なっていることが示され、*Tbx5* の発現制御機構を明らかにする上でこうした新たな視点の研究の重要性を示した。多くの心臓転写因子遺伝子が複数のプロモーターを有することから、類似したメカニズムが広く存在する可能性も考えられる。以上より本研究は、心臓という遺伝子発現制御が時空間的に複雑な臓器における転写因子遺伝子の発現制御機構の理解の上で重要な発見をしたと考えられる。

なお、本論文第1章は谷本陽子、高橋智、古川哲史、小柴和子、竹内純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（理学）の学位を授与できると認める。