

審査の結果の要旨

氏名 石川 靖久

DNA メチル化や各種のヒストン修飾などのエピジェネティックな情報は、多細胞生物の細胞分化などにおける遺伝子発現調節に非常に重要な役割を果たしていることが知られているが、その詳細はまだ十分に理解されているとは言えない。中でも本論文で主にとりあげているシトシンの5-ヒドロキシメチル化 (5hmC) は、いわゆる通常の DNA 5-メチル化 (5mC) と比べて、その存在が胚性幹細胞 (ES 細胞) などに限られていることもあって、その役割はさらに詳しく調べる必要がある。エピジェネティックな修飾は、特にヒストンコードなどと呼ばれるように、特定のヒストン分子の特定部位に特定の修飾が起こることが、たとえば活性のあるエンハンサー領域に集中するなどの、DNA 領域上の機能と相関していることが知られている。さらに最近では、いくつかのエピジェネティックな修飾が共起することが、特別なシグナルとなって働いている例も提唱されている。たとえば、ES 細胞において、遺伝子のプロモーター上で H3K4me3 と H3K27me3 が共起する場合、そのプロモーターが起動前の準備状態であることを示す、いわゆるエピジェネティック・コードとして機能しているのではないかとされている。本論文では、ES 細胞の遺伝子領域において、上述の 5hmC と2種類のヒストン修飾 (H4K18ac と H3K4me1) が共起していることを網羅的な公共データ探索から発見し、いくつかの情報解析によって、その機能的意義について議論している。

本論文は5つの章から構成される。第一章は、序論として、本研究の意義を簡単に説明している。第二章は、背景となる諸々の過去の関連研究 (たとえば DNA のメチル化やヒドロキシメチル化とその検出法) などを紹介している。第三章は、解析を行ったデータと解析手法について述べている。第四章では、本論文の中心である研究結果が記載されている。すなわち、5hmC の ES 細胞における特異的分布について述べられた後、共起エピジェネティックファクターの探索について説明があり、さらに発見されたエピジェネティックファクターの共起と遺伝子発現変化との関連性について述べられている。さらに、少し別の観点・方法論での確認のために、非負値行列因子分解 (NMF) 法を用いた共起の生物学的意義の探究について述べられ、最後に共起ファクター間の相互作用機序に関する若干の知見が述べられている。第五章では、これらの結果に関する考察が記載され、論文が締め括られている。

本審査会においては、審査委員の先生方から様々なご意見を頂戴した。プレゼンの内容としては、予備審査会のときよりもかなり良くなっており、安心したとの声もあった。しかし、提出論文には、まだ初歩的なミスや避けるべきこと (たとえば、学位論文では wikipedia を引用するのではなく、その原論文を引用すべきであるとか、用いたアルゴリズムの説明が少ないとか、"development" は「発達」ではなく「発生」と訳すべきではないとか) がいろいろ残っ

ていることが指摘され、それらの点はその後、修正された。他にも解析結果の解釈が甘いと思われる箇所はいろいろ指摘があった。特に、申請者が今回発見した共起をもつ遺伝子群が、免疫関連のものを多く含むと結論づけようとしていることに関しては、根拠が薄弱なのではないかなどの厳しい指摘があった。他にも、追加で調べてみるべき項目や、異なる実験法によるデータが同じ結果を示しているかどうかの確認の提案もいただいた。考察に関しては、特に今後研究をさらに展開していく上でどのようなデータが必要かを問われた。このような問いかけはどのような研究でもなされるべきであるが、本研究は特に誰でも入手できる公共データを組み合わせ新しい発見を行うというスタイルであるため、どうしても重要なピースを埋めるデータが存在しないという問題がでてきてしまう。申請者としては、たとえばエンハンサーの作用をより深く調べるための Hi-C や ChIP-seq データ、エピジェティック・コード構成因子間の作用機序を考察するための時系列データなどの追加が望まれるとの回答であった。

審査会でいただいた様々なコメント（大小合わせて約 20 項目）をもとに、学位論文の改訂がなされ、審査員の間で回覧された。全体として、申請者のやや特異なキャリアにもかかわらず、研究自体はしっかりやられているのではないかとの感想もでた。

なお、本論文で報告されている研究は、主査である中井謙太の指導のもとに行われたものであり、本報告書執筆現在、二人の共著論文が学術ジャーナルに投稿中（改訂中）であるが、申請者が主体となって分析および検証を行ったもので、申請者の寄与が十分であると判断する。

よって本論文は博士（医科学）の学位請求論文として合格と認められる。

以上 1,993 字