

論文審査の結果の要旨

氏名 ヨスバニ ロペス アルバレス

DNA 塩基配列決定技術が進歩し、今や個人のゲノムの差が問題になる時代になっても、ゲノムにコードされた生命情報を読み解くことは容易ではない。中でも、遺伝子の転写を制御している領域の構成原理は、大きな謎として残されている。と言っても、主にタンパク質因子が結合するシスエレメントが一次元的に配置された構造が重要であることは間違いない。本研究は、この観点から、いくつかのモデル生物の組織特異的・発生時期特異的発現を担う遺伝子の転写制御領域に見られる一次配列上の共通構造を抽出するアルゴリズムの開発とその具体的応用を主題としている。

本論文は大きく三部構成をとる。

第一部は第2章が対応し、代表的な実験植物であるシロイヌナズナの組織特異的制御配列についての研究が述べられている。DNA マイクロアレイ実験に基づく公共の遺伝子発現データベースを用いて、花、根、種、シュート（苗条）、そして個体全体における共発現遺伝子群を同定し、それらの翻訳開始点上流領域（正確な転写開始点が不明なため）における頻出モチーフを抽出したところ、多くは既知転写因子結合部位と類似していたが、一部新規エレメントも抽出できた。それらの DNA 両鎖における翻訳開始点からの平均出現位置等をサポートベクターマシンに入力することで、任意の遺伝子上流配列に対して、5種類の組織特異的発現の有無を問う予測器を作成した。これを全遺伝子上流領域に適用することで、予測器の妥当性を検証するとともに、機能未知遺伝子のうちで共通構造を持つものの発見、既知共発現遺伝子プロモーターにおける共通構造の発見等を行った。その結果、たとえば花の中でも花卉特異的なプロモーター構造の存在が示唆される等の発見がなされた。この研究はシロイヌナズナの研究者のみならず、組織特異的発現プロモーター構造の研究において興味深い。

第二部は第3章が対応し、長い研究の蓄積をもつショウジョウバエの、特に触覚に特異的に発現する遺伝子群の制御領域（シス制御モジュール）に見られる共通構造に関する研究が述べられている。共通構造の抽出については、前章よりもやや凝った方法を用いた。すなわち、統計的に有意な頻出エレメントを検出した後（6個中3個が新規）、それらの転写開始点からの距離や鎖の向きだけでなく、エレメントの相対位置や順序等も考慮して、触覚特異的制御領域を特徴付ける準最適ルールを遺伝的アルゴリズムで探索した。その結果、8つの特徴が抽出できた。これらを用いて、全遺伝子上流領域を探

索した結果を、modENCODE プロジェクトによる RNA-seq データと比較したところ、およそ 77%の一致を確認できた。また、ショウジョウバエの 11 近縁種において、得られた特徴の進化的保存を確認した。ここで用いた方法論は従来法を少し改良した程度であるが、得られた生物学的知見は興味深く、また今後のより包括的解析に期待を持たせるものである。

第三部は第 4 章が対応する。ここでは、前章の方法論を、modENCODE によって得られたショウジョウバエの 22 の発生段階における発現データにそれぞれ適用し、発生時期特異的転写制御機構の理解を目指す研究について述べられている。考慮する特徴としては、エレメント対の転写開始点の距離等も付け加えた。その結果、13 の発生時期について、統計的に有意なモデルを構築できた。ここで述べられている研究は、まだ得られた結果の生物学的意味付けが十分とは言えないが、昆虫の発生や転写制御の研究者に役立つリソースを提供できたという意義が認められる。

これらの研究により、従来知られていた以上に、モデル生物における共発現遺伝子の転写制御領域には、一次構造上の共通構造が見られることが明らかになった。本論文は具体的なアルゴリズムの記述等に不十分さが残っている上、章毎の方法の違いが具体的な性能の向上にどれだけ寄与しているかの検証が不十分であると指摘されている。また、提案手法が、実データに関してどの程度の精度を持つのかについて、生物学的に検証されたデータセットを用いた検定が十分に行われていない等の不備も見受けられる。しかし、これらの難点を鑑みても、このような方法論により、今後さらに転写制御領域のアーキテクチャーが明らかになっていくものと期待され、本研究はその基礎として評価できる。

なお、本論文第 2 章で述べられた研究は、Ashwini Patil、中井謙太との共同研究であり、第 3 章で述べられた研究は、Alexis Vandenbon、中井謙太との共同研究である。第 4 章で述べられた研究についても、中井謙太を始めとして、何人かの協力者がいるが、それぞれ、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。

従って、博士（科学）の学位を授与できると認める。

以上 1988 字