

## 論文審査の結果の要旨

氏名 マフモウディサベール モルテザ

本論文は5章から構成されている。第1章は序章、第5章は結論と将来の展望である。研究内容は、第2章~第4章に記述されている。

第1章では、本研究の背景と目的が述べられている。霊長類のなかのヒト科（ヒトと大型類人猿がふくまれる）とヒト上科（ヒト科とテナガザル科がふくまれる）の系統的位置について説明したあと、これらの生物群に属する種の特異性が議論されている。これらのグループ特異的な表現型は、グループ特異的なタンパク質をコードする遺伝子およびグループ特異的な高度に保存された非コード領域（HCNS）が関与している可能性が高いことを指摘したあと、このようなグループ特異的遺伝子やHCNSについての、これまでの研究について紹介した。そして、これまでにまだ研究のないヒト科とヒト上科についてのグループ特異的因子の発見をゲノム配列比較からおこなったこと、またこの過程で発見したDSCR4タンパク質の発現解析をおこなったことを記してこの章を閉じている。

第2章では、ヒト科に属するヒト、チンパンジー、ゴリラ、オランウータンのゲノムだけに存在し、他の生物のゲノムには存在しないヒト科特異的なタンパク質をコードする遺伝子およびヒト科でだけ高度に保存されたHCNSについてのコンピュータを用いたゲノム配列の解析結果が記述されている。前者については、117アミノ酸から構成されるDSCR4タンパク質の遺伝子だけがヒト科特異的であることを発見し、この遺伝子の段階的出現過程についての進化学的考察を与えている。またこのタンパク質が既知の三次元構造を持たない可能性があることもコンピュータ解析で示した。HCNSについては、ヒト科4種のゲノム中では100塩基以上の長さで100%同一であるが、ヒト科の外側（テナガザルをふくむ）では純化淘汰をおこしておらず、中立進化をしている領域を相同性探索し、1658個のHCNSを発見した。これらのHCNSについてSNP（単一塩基多型）のDAF (derived allele frequency)解析をした結果、HCNS領域では頻度の低い変異アレルの割合が全体の平均よりも高く、またHCNS周辺領域では塩基配列の保存度が低いことから、HCNSがなんらかの機能を有していると結論している。さらに、これらのHCNSの共通祖先配列の変化を外群配列との比較から推定したところ、HCNS祖先配列は、中立進化速度よりも平均で5倍高い進化速度を経ていた。このことは、これらのHCNSが正の自然淘汰を経て誕生した可能性を示唆している。

第3章では、第2章の研究で発見したヒト科特異的なDSCR4タンパク質を、ヒトの骨髄由来培養細胞HS27aで過剰発現させて、転写量が大きく変化した遺伝子を検索した。その結果、細胞の移動や動きに関連する遺伝子の発現をDSCR4が制御している可能性を見いだした。

第4章では、第2章でおこなった解析手法を、ヒト上科特異的なHCNSの探索に用いた結果、679個を発見した。第2章でおこなったDAF解析の結果、やはりこれらのHCNSが機能を有する可能性があることがわかった。また、これらの祖先配列についても、第2章の結果と同様の解析をおこなったところ、HCNS祖先配列は、中立進化速度よりも平均で2.3倍高い進化速度を経ており、正の自然淘汰を経て誕生した可能性を示唆した。

第5章は、総合考察にあてられている。はじめに、ヒトゲノムをはじめとする多数のゲノム配列を比較した結果、ヒト科特異的およびヒト上科特異的な **HCNS** を定義し、これらが遺伝子発現に寄与している可能性をさまざまなコンピュータ解析から示唆することができたとした。ヒト科特異の唯一のタンパク質遺伝子として本研究で発見した **DSCR4** については、一連の実験をおこない、本遺伝子の機能について新しい可能性を提示したことをしめしたが、さらなる実験が将来必要なことも認めている。

本研究は、ヒト科とヒト上科特異的な **HCNS**（高度に保存された非コード領域）を世界ではじめて探索し、さらに日本の研究者がマウスに存在せずヒトには存在する遺伝子として発見した **DSCR4** がヒト科特異なタンパク質遺伝子であることを見だし、さらにその機能を予測した遺伝子過剰発現実験をおこなった。このように本研究は独創性が高く新規な発見が多数おこなわれた。本論文の研究は、斎藤成也教授と共同で行われたが、論文提出者が主体となって実験およびデータ解析を行なったもので、論文提出者の寄与は十分である。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。