

論文審査の結果の要旨

氏名 李 鍾勳

本論文では遺伝子の発現制御などに大きな影響を与えるエピジェネティクス現象の一つとして重要な DNA のメチル化、その中でも比較的マイナーながら一部の細胞で重要な役割を果たしている可能性の高い非 CpG メチル化 (CpH メチル化) の現象について、公開されている既存のゲノムワイドデータを組み合わせ、独自のコンピュータ解析を行うことで解析した研究について述べられている。本論文は主に3つのセクションで構成されている。

セクション1では、全ゲノムバイサルファイトシーケンシング法 (WGBS) のメチル化部位検出精度を上げるために、既存の WGBS データ処理アルゴリズムを3種類 (Bismark, BSMAP, BS-seeker2) 組み合わせた独自アルゴリズムを提案している。具体的には、それぞれのアルゴリズムの結果に対して、マップされたリード数に応じた重みをつけて結果を組み合わせている。得られたアルゴリズムの性能向上レベルは劇的とは言いが、既存のデータから比較的簡便に、より正確な情報を得ることができるようにした点には、実用上の意義が認められる。この部分の内容はすでに国際会議 (GIW/InCoB2015) で発表され、ジャーナル(BMC Genomics 2015)にも論文提出者を筆頭著者として掲載されている。

セクション2では、セクション1で開発した方法を、インターネット上で公開されている公共の WGBS データに広く適用して、胚性幹細胞や神経細胞などでは重要な機能を果たしていることが示唆されている CpH メチル化の現象について解析した。その結果、胚性幹細胞では DNMT3b というメチル化酵素が、神経細胞では DNMT3a という酵素が、それぞれ CpG 付近の CpH メチル化に関与していることを発見した。興味深いことに、それらの酵素は CpG もメチル化するが、それらに対してはそれ以上の精密な基質特異性はみられないのに対して、CpH に対しては、DNMT3b が CpHpG 部位を、DNMT3a が CpHpH 部位をそれぞれ好むこともわかった。DNMT3b, DNMT3a はそれぞれ胚性幹細胞、神経細胞で多く発現しており、これらが両細胞のメチル化部位の違いを生み出しているものと考えられる。今後の進展を期待させる発見であると言える。なお、本セクションの内容は現在投稿準備中であるが、すでに投稿原稿も完成段階にある。本学位論文の中核部分であり、審査委員会委員からも、生物学的に興味深い新知見をすでに解析済みのデータから注意深い情報解析によって得たという点に対して、高く評価された。

セクション3では、脳が加齢により成熟化していく過程で、どのような遺伝子が CpH メチル化を受けるのかというダイナミクスを、これまで同様の脳の公共 WGBS データや他組織のデータ、マイクロアレイデータなどと組み合わせて解析している。Gene Ontology 解析などにより、たとえば「精神遅滞」と関連するような脳機能と密接に結びついた遺伝子が多く CpH メチル化されていることを示している。また、脳の CpH メチル化部位は、比較的的近傍の CpG メチル化部位とは比較的独立な位置関係にあることも観察している。本セクションの内容は上のセクションと比べるとまだ予備的な段階ではあるが、今後の研究の進展に期待をもたせるのに十分な内容であると判断する。

なお、本論文の内容は、朴聖俊、中井謙太との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析およ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。従って、これらの評価を総合して、論文提出者に博士（医科学）の学位を授与できるものと認める。