

論文審査の結果の要旨

氏名 井上 雄介

本論文は2章からなる。第1章に先立ちイントロダクションの章があり、トランスポゾンやウイルス等の「可動性遺伝因子」の進化における役割やその分類が概説される。その上で、異なるクラス間の関連性が不明瞭であるという問題点を提示し、本研究で新規トランスポゾン *Teratorn* に着目した動機が説明される。

第1章では *Teratorn* の配列決定および内部配列の特徴について説明している。先行研究では *Teratorn* の内部配列は部分的にしか決定されていなかったため、本研究ではまず *Teratorn* 全長を含む BAC クローンをスクリーニングし配列決定を行った。その結果、*Teratorn* は約 180kb にのぼる巨大なトランスポゾンであり、内部に約 90 個の遺伝子が存在することを示した。これらの遺伝子のうち 1 個は DNA トランスポゾンスーパーファミリーの一つである *piggyBac* の転移酵素と相同性を示していた。実際、この転移酵素が *Teratorn* の両端配列を認識しそれより内側の配列を転移させたことから、*Teratorn* は転移活性を持つ *piggyBac* 型トランスポゾンであることを示した。その一方で、その他の遺伝子のうち約 20 個は魚類・両生類感染性ヘルペスウイルスである *Alloherpesviridae* の遺伝子と相同性を示していた。*Teratorn* はこの科で保存されている 13 個のコア遺伝子を全て持つことからヘルペスウイルスゲノム全長を含むことが示唆された。また、これらのウイルス遺伝子はメダカにおいて発現しており、DNA メチル化阻害剤である 5-azacytidine 処理により部分的にその発現が上昇することが示された。以上の結果から、*Teratorn* はトランスポゾンとヘルペスウイルスが一体化した新しいタイプの可動性遺伝因子であると結論付けた。

第2章では、*Teratorn* 様配列の脊椎動物内での分布や、トランスポゾンとヘルペスウイルスの一体化現象の普遍性について述べられている。ゲノムデータベース検索により、真骨魚類 67 種中 19 種において *Teratorn* と近縁なヘルペスウイルスの配列がゲノム中に見出された。これらの配列は *Alloherpesviridae* 科内で系統的に 1 つのクラスターを形成したことから、新規の属を構成している可能性を示唆した。さらにこれらのうち少なくとも 5 種においてはメダカと同様ヘルペスウイルスと *piggyBac* 型トランスポゾンとの一体化が起きているこ

とを示唆し、本現象の普遍性を提示した。

第 2 章に続き、総合考察の章があり、LTR 型レトロトランスポゾンや複製型 DNA トランスポゾンである Polinton 等の他の可動性遺伝因子の例も併せて、異なる可動性遺伝因子間で起こる組換えや融合が新たな性質を持った可動性遺伝因子を創り出す可能性を提示している。

本研究では、*piggyBac* とヘルペスウイルスの一体化により生じた新規の可動性遺伝因子として、*Teratorn* を同定した。DNA トランスポゾンと DNA ウィルスが一体化する例は真核生物においてはこれまで見出されていないため、新規性が高いと評価できる。しかし *Teratorn* 由来のウイルス粒子の産生は検出されていないため、ウイルスとしての性質については示唆的な主張に留まっている。本研究の主張をより強固にするには、ウイルスとしての活性を見いだすことが今後必要であろう。

また、様々な真骨魚類のゲノム中に *Teratorn* と類縁な内在性ヘルペスウイルスの配列を見出し、これらをヘルペスウイルス内の新規の属として示唆した点は重要である。これらのヘルペスウイルス群で内在化が広く見られる要因については検証の余地があるが、一般的なヘルペスウイルスとは異なる性質をもった一群の存在を示唆する重要な研究成果である。

最後に、本研究の結果は異なるクラスの可動性遺伝因子が融合することで新たな因子が生じたことを明確に示すものであり、可動性遺伝因子の分類や進化のメカニズムに一つの手がかりを与える成果である。

なお、本論文のうち、*Teratorn* の配列決定については東京大学新領域創成科学研究科の森下真一博士と、BAC スクリーニングおよびメダカ属の解析については基礎生物学研究所の成瀬清博士と、転移活性の検証については京都大学霊長類研究所の古賀章彦博士と、ウイルス遺伝子の活性化の検証については東京大学医化学研究所の川口寧博士との共同研究である。またメダカ属の解析については所属研究室の平成 27 年度修士課程・佐賀知則氏、平成 25 年度修士課程・相川拓海氏と共同で実験を行っている。しかしいずれも、論文提出者が主体となって解析を行ったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

以上より、博士(理学)の学位を授与できると認める。