

論文審査の結果の要旨

氏名 関 真秀

本論文は、多能性幹細胞において抑制性クロマチン修飾を行う Rest 複合体について、論文提出者が行った研究の成果をまとめたものである。

本論文は、5章からなり、第1章と2章はそれぞれ本論文の序論と方法である。

第3章では、ES細胞において、Rest 複合体の構成因子である Rest、Sin3A と Lsd1 のゲノム上での結合部位の同定し、同定された結合部位の重複の仕方からパターン分けを行った。パターン分けした結合部位に対して、遺伝子発現情報、クロマチン修飾や先行研究で行われた ES 細胞で重要な転写因子の結合部位との比較を行うことで、結合の様式による機能の違いについて解析を行った。Rest 複合体がその構成因子の共結合の様式により、クロマチン修飾を介した遺伝子発現抑制への機能の有無が変化することを示唆した。また、Sin3A と Lsd1 をリクルートする Rest 以外の転写因子の候補についても示した。Sin3A と Lsd1 が、様々な活性性及び抑制性の転写因子によってリクルートされて、多様な制御に関わっている可能性を示した。

第4章では、ES細胞よりも分化が進んだ状態の多能性幹細胞である EpiS 細胞についても、同様に Rest 複合体のゲノム上での結合部位を同定し、ES細胞と EpiS 細胞での Rest 複合体の結合パターンの比較を行った。結合の細胞特異性が異なる Rest 結合部位について、遺伝子発現とクロマチン修飾との比較を行った。Rest 複合体が EpiS 細胞よりも ES 細胞で多くの遺伝子に結合していることを示した。また、共通に結合している結合部位であっても、細胞によって複合体の構成が異なり、その周囲のクロマチン修飾パターンも大きく異なることを示した。よって、Rest 複合体が細胞種によって異なる制御を行い、遺伝子発現の多様性に寄与していることを示唆している。

第5章では、本論文の総括が述べられている。

本論文で行われた研究は、Rest 複合体についてその因子の共結合の様式や結合の細胞特異性により多様な制御を行っていることを示しており、多能性幹細胞における転写制御の理解に寄与する成果だと評価できる。

なお、本論文4章は、正木英樹氏、荒内貴子氏、中内啓光氏、菅野純夫氏、鈴木穰氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験及び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した。

以上により、博士(生命科学)の学位を授与するに値すると認めた。

以上 1,013 字