

論文審査の結果の要旨

氏名 尾崎 遼

21 世紀に入り実用化した超並列シーケンシング技術は、低コストかつ短時間に膨大な量の DNA 配列データを得ることができる技術として急速に普及し、生物学分野に革命的な影響を与えた。この技術によって、数千万塩基対を超えるサイズの生物ゲノムであっても概要配列やリシーケンス配列ならば比較的容易に得ることが可能となり、これまでに多くの真核生物ゲノムデータが蓄積されつつある。さらに、RNA シーケンシング (RNA-Seq) やクロマチン免疫沈降シーケンシング (ChIP-Seq) によるデータも大規模に蓄積され、ゲノム上の各部位がどのような制御を受け RNA へと転写されていくかを網羅的に捉えることも可能になりつつある。超並列シーケンシング技術によってもたらされたこれらのデータを解析することで、ゲノムがどのようにその機能を発揮するか、さらには、ゲノムの進化がどのようにその生物の表現型を変えていくかといった問いに答えていくことが、情報生命科学分野における重要な課題となりつつある。

本論文は、上述した背景のもと、RNA-Seq データおよび ChIP-Seq データを用いたマウス肝臓の概日リズム制御の全体像解明ならびにそのために必要なデータ解析技術開発 (第 2 章)、および、海水集団および淡水集団のイトヨゲノムリシーケンスデータの解析による平行進化に寄与した遺伝子コピー数変異の検出 (第 3 章) を行い、これらについて報告したものである。多くの動物が刻む概日リズムは転写や翻訳を介した負のフィードバックループにより自律的に制御され、その中心では、CLOCK-BMAL1 転写因子複合体が鍵因子として働くことが知られていた。第 2 章では、CLOCK に対する抗体を用いて取得したマウス肝臓由来 ChIP-Seq データおよび RNA-Seq データを解析することで、CLOCK がマウスゲノム上の様々な DNA 配列モチーフに結合し、多数の遺伝子の概日的な転写を直接的・間接的に制御する全体像を明らかにしている。これまで、転写因子 CLOCK が結合する DNA 配列には曖昧性があることがすでに知られていたが、その全体像、すなわち、CLOCK が具体的にどの DNA 配列モチーフに結合しどのモチーフに結合しないかは重要な謎として残っていた。本論文で報告している新たな ChIP-Seq データ解析技術 MOCCS (Motif Centrality Analysis of ChIP-Seq) を用いることで、CLOCK が具体的にどの DNA 配列モチーフに結合するかを正確に明らかにすることに成功したことは、該日リズムの研究分野における謎に決着をつける重要な貢献として認められる。また、生物集団のゲノム中には、これまで中心的に研究が行われて来た一塩基変異に加えて、多くのコピー数変異が存在することが近年明らかにされてきた。第 3 章では、生物が新たな環境に適応するように進化する過程で、集団中の一塩基変異のほかコピー数

変異が固定することも寄与するかどうかを検証するため、遺伝子の発現量を変えることで表現型に特に大きな影響を与えると考えられる遺伝子コピー数多型に着目し、イトヨの平行進化のゲノムリシーケンスデータを再解析した結果について報告している。これまでの研究で用いられてきた一塩基多型を対象に適応進化を検出するデータ解析手法とは異なり、**RNA-Seq** のデータ解析法を応用することによって、コピー数変異が生物の適応進化に寄与している可能性を強く示唆することに成功したことは、生物の適応進化においてゲノム中のコピー数多型の影響を考えることの重要性を先駆的に示した成果であり、ゲノムの適応進化の研究分野における今後の方向性を示唆する重要な貢献として認められる。

本論文は、岩崎渉氏、小阪実生氏、榛葉繁紀氏、Ngoc-Hien Du 氏、菅野純夫氏、鈴木穰氏、高木利久氏、寺嶋秀騎氏、平瀬祥太郎氏、深田吉孝氏、藤森大平氏、吉種光氏（五十音順）との共同研究であるが、超並列シーケンシングデータ解析およびそのための技術開発に関しては論文提出者が主体となって研究を立案・実行したもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（科学）の学位を授与できると認める。

以上1, 738文字