

氏 名	和田 佳子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士乙第415号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成27年 3月10日
学位論文題目	CG-containing oligonucleotides and transcription factor binding motifs evidently enriched in human pericentric regions. (ヒト動原体を挟んだ領域に顕著に出現する CpG を含んだオリゴヌクレオチドと転写因子結合モチーフの解析)
審査委員	主査 教授 野崎 和彦 副査 教授 等 誠司 副査 教授 山田 尚登

論文内容要旨

*整理番号	419	(ふりがな) 氏名	わだ よしこ 和田 佳子
学位論文題目	CG-containing oligonucleotides and transcription factor binding motifs evidently enriched in human pericentric regions (ヒト動原体を挟んだ領域に顕著に出現する CpG を含んだオリゴヌクレオチドと転写因子結合モチーフの解析)		
<p>目的) 近年、癌や脳神経系の疾患を含む広範囲の疾患が、ゲノムの塩基配列上の変化が原因となって起こるだけでなく、エピジェネティックな状態の変化にも起因することが明らかになってきた。ゲノムのエピジェネティックな修飾の代表例としては、DNAのCのメチル化やヒストンタンパク質のアセチル化やメチル化が知られている。DNAのCのメチル化は、哺乳動物の場合、2連続塩基CpGのCに主に起きることが知られており、細胞の種類や時期によりメチル化を受けるCpGの位置が異なっていることが分かっている。さらに、メチル化を受けている位置が正常細胞と異なることが疾患と関係する例も知られている。本研究の主目的は、エピジェネティック研究に基盤ゲノム情報を提供することであり、染色体上でのCpG出現分布や、CpGを含む多様なオリゴヌクレオチドの出現分布の特徴を明らかにすることにある。</p> <p>方法) 本研究では、申請者を含む長浜バイオ大学のグループが開発した「オリゴヌクレオチド頻度のバッチラーニング方式の教師なしの自己組織化学習アルゴリズム (BLSOM) 解析法」の解析ソフトウェアを用いている。BLSOM法は教師なしのクラスタリング法であり、高度の並列化が可能で、強力な可視化機能を備えており、特別なモデルや仮説なしに、ビッグデータから効率良く新規性の高い知識発見を可能にする。50kbや100kbに断片化したヒトゲノム配列のオリゴヌクレオチド頻度をBLSOM解析することで、特定のオリゴヌクレオチド類のセットを多用する特徴的なゲノム領域を特定し、大規模なゲノム間の相関を大局的に把握することが可能となる。</p> <p>結果) CpG部位のメチル化が遺伝子発現を制御する分子機構の素過程としては、多様なメチル化結合タンパク質がそのメチル基に結合することが知られており、遺伝子発現を抑制するヘテロクロマチン形成に必須の機構と言える。メチル化のプロセスや多様なメチル化結合タンパク質の結合の際には、CpGを囲む塩基配列が重要な役割を担っている。この点を考慮に入れ、CpGを含むオリゴヌクレオチドに着目したところ、一群のオリゴヌクレオチドが pericentric region と呼ばれるセントロメア近傍において、高頻度に集中する傾向が見られただけでなく、染色体の種類に応じて高頻度に集中するオリゴヌクレオチドの種類も異なる傾向があることが分かった。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

考察) pericentric regionはchromocenterと呼ばれる間期の核のヘテロクロマチン構造を形成する部位として知られており、間期の核内のゲノムDNAの配置にも重要な役割を果たしている。興味深いことに、個々のchromocenterに集合するpericentric regionを提供する染色体の種類や数は、細胞の種類や時期によって異なることが知られている。申請者が参加している池村淑道教授の研究グループでは、既に一群の転写因子の結合配列が、pericentric regionに高頻度に集中する傾向を見出しており、転写因子類の発現が細胞の種類や時期により制御されていることから、上記のchromocenterの細胞の種類や時期による差異を生じる機構となっている、とのモデルを提唱している。本研究では、特徴的なCpGを含むオリゴヌクレオチドの種類が染色体ごとに異なっているのは、細胞の種類や時期により異なるchromocenter部位のヘテロクロマチンの形成と関係するとのモデルを提唱した。転写因子の結合配列の似たセットを持つ染色体のグループが、CpGを含むオリゴヌクレオチド類の似たセットを持つ染色体のグループに対応していたことも、本モデルを支持している。

結論) 多数の個人のゲノム配列の蓄積に加えて、ENCODE と呼ばれるプロジェクトの進行に伴い、DNA のメチル化やヒストン修飾を含む、大量で多様な情報が日々蓄積されており、ゲノム医学の分野は、今まさにビッグデータの時代を迎えている。本研究のように、医学分野の研究グループとゲノム情報解析分野の研究開発グループとが共同で研究を実施することにより、今後の医学の発展のために必須となる基盤情報を獲得していく研究スタイルが、これから益々重要となる。「オリゴヌクレオチド頻度のBLSOM解析法」は、エピジェネティクの研究だけでなく、ガンや感染症の治療などで有効性が期待されている核酸医薬のデザインにおいても、多くの情報をもたらす必須の研究ツールとなる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	419	氏名	和田佳子
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>シトシン塩基のメチル化やヒストン蛋白の翻訳後修復などによるゲノムのエピジェネティック修復が遺伝子発現に関与しており、疾患への影響も報告されている。本論文では、エピジェネティック研究の基盤となるゲノム情報を提供することを目的として、オリゴヌクレオチド頻度のバッチラーニング方式の教師なしの自己組織化学習アルゴリズム (BLOSOM) 解析法を用い、50kb や 100kb に断片化したヒトゲノム配列における染色体上での CpG 出現分布や CpG を含むオリゴヌクレオチドの出現分布の特徴を解析し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) CpG を含む一群のオリゴヌクレオチドが pericentric region と呼ばれるセントロメア近傍に高頻度に集中する傾向が見られた。 2) 転写因子の結合配列に相当する一群のオリゴヌクレオチドもセントロメア近傍に於いて高頻度に集中する傾向が見られた。 3) 染色体の種類に応じて高頻度に集中するオリゴヌクレオチドの種類も異なる傾向が見られた。 <p>本論文は、近年さまざまな疾患において注目されているエピジェネティック修飾の基盤となるゲノム情報および膨大なデータの解析法について新しい知見を与えるものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 516 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 27 年 1 月 27 日)</p>			