

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	H-NSによる転写抑制を介した大腸菌ゲノムの多様性獲得機構
Title(English)	
著者(和文)	東光一
Author(English)	Koichi Higashi
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10087号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:黒川 顕,山田 拓司,徳永 万喜洋,伊藤 武彦,山口 雄輝
Citation(English)	Degree; Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10087号, Conferred date:2016/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		東 光一	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	黒川 顕		教授		山田 拓司	講師
	審査員	徳永 万喜洋		教授	審査員		
		伊藤 武彦		教授			
		山口 雄輝		教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本博士論文は「H-NS による転写抑制を介した大腸菌ゲノムの多様性獲得機構」と題し、大腸菌近縁種間におけるゲノム配列の比較、および核様体タンパク質の一種である H-NS のゲノム上結合領域の比較から、H-NS の結合が大腸菌ゲノムの多様化に果たして来た役割を明らかにすることを目的とした一連の研究についてまとめたものである。本博士論文は、序論と総括を含む以下の 5 つの章によって構成されている。

第一章「序論」では、本研究の背景について述べている。遺伝子水平伝播という現象が大腸菌の進化に果たして来た役割を概説した上で、外来性遺伝子が宿主の遺伝子発現調節機構に組み込まれていく過程では、システムの安定性を維持するための何らかのメカニズムが必要であることに触れ、H-NS と呼ばれる DNA 結合タンパク質が、その役割を担ってきたのではないかと、近年提案された仮説について説明している。その仮説の実証を本博士論文の目的として位置づけ、目的を達成するための要件をまとめている。

第二章「H-NS 結合領域の保存性」では、異なる 3 株の大腸菌株における染色体上 H-NS 結合領域の進化的保存性について検討している。H-NS 結合領域を高精度に決定する ChIP-seq 法について詳述し、その結果得られたデータを比較ゲノム解析の手法と組み合わせることで異なるゲノム間の結合領域情報の比較を可能とする、本研究で開発した比較 ChIP-seq 解析の情報解析手法を述べている。さらに、データ可視化と統計解析の結果から、大腸菌の進化過程における H-NS 結合の保存性を議論し、異なる大腸菌株で共有されているゲノム領域において H-NS の結合パターンがきわめて精確に保存されていることを明らかにしている。

第三章「H-NS 結合配列の多様化」では、H-NS 結合領域下の DNA 配列について大腸菌系統群における分子進化解析を行うことにより、H-NS 結合領域下で特徴的な進化のパターンが見出されたことを報告している。比較する大腸菌株を 44 株に広げ、大腸菌オーソログ遺伝子、および本研究で新たに定義する大腸菌相同遺伝子間領域を決定し、それらの進化距離を H-NS 結合の有無と比較することによって、H-NS 結合領域では進化が加速していることを実証している。さらに、相同遺伝子間領域について遺伝子の転写方向を考慮した分類をすることにより、そのような進化の加速が、H-NS による転写抑制を介した間接的な影響、すなわち DNA 配列にかかる選択圧の緩和によって生じていることを示している。また、本博士論文の結論に影響を与え得る様々な交絡要因について仔細に検討し、進化解析の結果と解釈が妥当であることを示している。

第四章「H-NS 結合配列の k-mer 特徴」では、H-NS 結合領域下の DNA 配列を解析することによって、H-NS の結合に最も寄与しているゲノム上の配列特徴を特定している。ChIP-seq データを解析するための新たな統計モデルを構築し、実際のデータからモデルのパラメータを学習することによって、第二章で明らかにした染色体上 H-NS 結合位置の高度な保存性と、第三章で明らかにした H-NS 結合領域下の配列の多様化という、一見矛盾する結果がどのようなメカニズムによって両立しているのかを論じている。機械学習によって得られた統計モデルの考察から、H-NS の結合安定性は DNA 配列モチーフの局所的な密集度によって連続的に変化する可能性を示唆し、H-NS のそのような特徴によって外来性遺伝子の安定的な保持と適応が達成されていることを議論している。

第五章「総括」では、以上の結果を統合し、大腸菌の進化における H-NS の進化的意義について述べている。

なお、本論文の第二章および第三章の内容は、小笠原直毅、大島拓、石川周、戸邊亨、鈴木穰との共同研究によって得られた研究成果であるが、いずれも論文提出者が主体となって情報解析方針を立案し、解析および結果の考察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。

以上を要するに、本博士論文は新たな配列解析、進化解析、および多変量解析の手法を開発するとともに、H-NS タンパク質と大腸菌ゲノム進化との関係性を詳細に明らかにするのみならず、細菌が外来性遺伝子を積極的に取り込んで適応を果たすための新たな進化のメカニズムを提案するものであり、理学的貢献するところが大きい。よって、本博士論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。