

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理学)	氏名	田内 幹大															
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当																	
<p>論 文 題 目</p> <p>脊椎動物におけるオーノログの収斂進化メカニズムの研究 (Molecular mechanisms underlying the convergent evolution of vertebrate ohnologs)</p>																		
<p>論文審査担当者</p> <table border="0"> <tr> <td>主 査</td> <td>教 授</td> <td>荻野 肇</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>教 授</td> <td>林 利憲</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>教 授</td> <td>千原 崇裕</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>助 教</td> <td>井川 武</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>助 教</td> <td>鈴木 誠</td> </tr> </table>				主 査	教 授	荻野 肇	審査委員	教 授	林 利憲	審査委員	教 授	千原 崇裕	審査委員	助 教	井川 武	審査委員	助 教	鈴木 誠
主 査	教 授	荻野 肇																
審査委員	教 授	林 利憲																
審査委員	教 授	千原 崇裕																
審査委員	助 教	井川 武																
審査委員	助 教	鈴木 誠																
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>学位申請論文の内容は以下の通りである。</p> <p>脊椎動物はその進化において幾度もゲノム重複を経験したことが知られている (S. Ohno, Evolution by Gene Duplication, Springer-Verlag, 1970)。ゲノム重複により生じた倍加遺伝子対においては、機能的冗長性により純化選択圧が緩むため、シス変異やコード変異の蓄積が進み、その結果として片方のコピーが偽遺伝子化してシングルトンに回帰したり、あるいは片方のコピーが新機能を獲得して倍加したまま保存されたりする。近年の様々な種の全ゲノム解析により、この進化運命の選択は必ずしもランダムではなく、特に転写因子遺伝子群等が倍加対として保存されやすいこと等が明らかになってきた。しかしそのような保存バイアスの実体については未だ良くわかってはいない。</p> <p>この問題に対して学位申請者は、次のアプローチにより研究を進めた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 解析対象を転写因子遺伝子 885 個に絞ることによって、遺伝子機能の違いが進化運命に与える影響を排除する。 2) 種系譜特異的なゲノム重複を経験したアフリカツメガエルと、硬骨魚類特異的なゲノム重複を経験したゼブラフィッシュにおいて、共通してシングルトン化した転写因子遺伝子と、倍加対として維持されている転写因子遺伝子を抽出する。 3) 脊椎動物の中でも祖先型のゲノム構造を維持しているネッタイツメガエルに、2) で同定したシングルトン遺伝子群と倍加対遺伝子群のオーソログを同定し、それらの間での遺伝子構造上の違いを抽出する。 <p>上記の解析の結果、シングルトン化しやすい遺伝子の特徴として、1) コード配列が長い、2) エキソン数が多い、3) シスエレメントの数が少ない、ということを発見した。1) と 2) は、単位進化時間あたりにコード変異を蓄積しやすい為と考えられ、3) は数少ないシスエレメントに変異が生じると、発現を失いやすい為と考えられる。</p> <p>次にアフリカツメガエルとゼブラフィッシュで進化運命の異なる遺伝子、すなわち進化的に若い重複ゲノムを持つアフリカツメガエルでは未だ倍加対として存在しているが、より古い重複ゲノムを持つゼブラフィッシュでは既にシングルトン化している遺伝子に注目し、それがアフリカツメガエルにおいて進化上どのような遷移状態にあるのか調べた。こ</p>																		

の際、配列が極めて類似しているアフリカツメガエルの倍加遺伝子対を選択的に破壊して機能解析を行う為に、同種における Crispr/Cas9 法の高効率化をおこなった（申請者の筆頭著者 SCI 論文として国際雑誌 *Development, Growth & Differentiation* に掲載受理済み）。解析対象として、倍加対として維持されやすい特徴（コード配列が短い、エキソン数が少ない、シスエレメントが多い）を持つ *ngn3* の倍加対 (*ngn3.L* と *ngn3.S*) に注目したところ、*ngn3.S* が祖先型の発現パターンと遺伝子産物の活性を維持しているのに対し、*ngn3.L* は発現を部分的に失い、非同義置換を蓄積し、腸分泌細胞分化における役割も *ngn3.S* より低下していることが明らかになった。このことから *ngn3* のような遺伝子は、ゲノム重複後に比較的長く倍加対として維持されて片方のコピーに変異を蓄積していく結果、硬骨魚類の場合のようにシングルトンに回帰するか、あるいはその途上で新機能を獲得すると倍加対として保存される方向に向かうと考えられる。

以上の研究は、ゲノム重複進化に関する重要課題をドライ解析とゲノム編集等のウェット解析を組み合わせて解明したものである。学位申請論文にはその内容が良くまとめられており、引用文献も適切に網羅されていることから、関連する周辺知識も十分に備えていることがわかる。以上、審査の結果、本論文は統合生命科学研究科学学位論文評価基準を満たし、著者は博士（理学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。