

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)	氏名	小野 擁子
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>オープンデータを活用した低酸素応答新規パスウェイの探索手法の開発 (Development of exploration methods for novel hypoxia response pathways using open data)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 特 任 教 授 坊 農 秀 雅</p> <p>審査委員 教 授 今 村 拓 也</p> <p>審査委員 教 授 浮 穴 和 義</p> <p>審査委員 准教授 谷 本 圭 司</p> <p>審査委員 主任研究員 横 井 翔 (農研機構)</p>			
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>本学位論文は、公共データベースから精査した低酸素刺激応答のトランスクリプトームデータを元に、これまでの出版バイアスによって見逃されてきた新規の低酸素応答パスウェイ探索手法の確立を目的としている。学位論文は4章で構成されている。</p> <p>第1章「序論」で、出版バイアスの存在とオープンデータが利用可能となっている現状、研究対象とする低酸素刺激応答に関して述べられ、オープンデータを活用した低酸素応答新規パスウェイの探索手法の開発が目的であることが明言されている。</p> <p>第2章「方法」において、著者らが利用したデータ解析手法について述べられている。「書誌情報解析」ではオープンデータとなっている文献データベース(PubMed)全体を対象とするデータ解析手法について言及し、「RNA-seq」においては数多くの低酸素刺激応答前後のトランスクリプトームデータの差分解析に特化した手法のために独自に開発したHypoxia-Normoxia (HN) -scoreに関して述べている。また「アンチセンス鎖に着目した解析」では解析対象をタンパク質コード遺伝子だけでなく、タンパク質をコードしない転写産物(ncRNA)にまで広げた結果、必要となったデータ解析手法に関して述べている。</p> <p>第3章「結果」は2つのパートからなる。前半の「新規低酸素応答遺伝子の探索」において、オープンデータベースから低酸素、通常酸素の条件のおよそ500ペアとなるサンプルの遺伝子発現プロファイルを元に、遺伝子ごとに独自に開発したHN-scoreを算出し、さらにgene2pubmedと呼ばれる遺伝子とその遺伝子が研究報告されている論文の関連データセットを用いて新規低酸素応答遺伝子を探索した。その統合的なメタ解析の結果、G Protein-Coupled Receptor 146をはじめとするいくつかの遺伝子が、データドリブンな解析では低酸素応答遺伝子と判定されるにもかかわらず今まで低酸素応答遺伝子として注目されていなかったことを明らかにした。ここまでの内容は、<u>Ono Y, Bono H, Multi-Omic Meta-Analysis of Transcriptomes and the Bibliome Uncovers Novel Hypoxia-Inducible Genes. Biomedicines. 9:582 (2021)</u> において公表されている。</p>			

後半の「ncRNA を含めた転写産物の低酸素応答の評価方法の構築」では、前半の解析の結果 HN-score の低い、すなわち多くの実験で ncRNA metabolic process に関わる遺伝子の発現抑制が示されたことを深掘りする解析として、ncRNA を含めたリファレンスとして理化学研究所で構築された FANTOM CAGE Associated Transcriptome (FANTOM-CAT) を活用して転写産物の低酸素応答性を網羅的に評価した。その結果、低酸素応答によりミトコンドリア DNA 由来の転写産物の発現抑制が顕著であること、低酸素応答遺伝子群のアンチセンスに着目した解析では、大半の転写産物は低酸素応答遺伝子群と同様の発現制御パターンを示す一方で、センス-アンチセンスで異なる発現制御がなされている遺伝子群があることを明らかにした。これらの内容は、Ono Y, Bono H, Exploratory Meta-Analysis of Hypoxic Transcriptomes Using a Precise Transcript Reference Sequence Set. *bioRxiv* 2022.05.01.489280 (2022) においてプレプリントとして公開されている。

第4章「結論」において、本研究の意義が総括されている。その中で、本研究ではデータドリブンに新規低酸素応答遺伝子を見出し、ncRNA を含めた転写産物の低酸素応答の評価方法を提示したこと、低酸素応答研究のみならず新規パスウェイのデータドリブンな探索手法の提示の点で貢献したことなど、その意義が結論されている。

論文審査委員会では、今後ますます増大する公共データベース中の RNA-seq データをメタ解析する手法を開発した点が非常に評価されること、第3章の内容が SCI 論文に1本公表され、もう1本も revision 中であることを確認し、本申請論文が学位論文の水準にあると判断した。

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。