

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 理 学 )	氏名	小本 哲史
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 ゲノム配列と核内構造動態の解析による多様な転写制御機構の解明 (Elucidation of diverse transcriptional regulatory mechanisms by analysis of genome sequences and intra-nuclear structural dynamics)			
論文審査担当者			
主 査	准教授	栗津 暁紀	
審査委員	教 授	山本 卓	
審査委員	教 授	藤本 仰一	
審査委員	教 授	本田 直樹	
審査委員	准教授	坂本 尚昭	
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文では、雌マウス胚性幹細胞 (ES 細胞) の分化開始に伴う核内構造動態と、バフンウニにおける転写制御を担う特徴的な配列に着目し、真核生物の多様な時空間スケールの転写制御機構について、生物種横断的な考察がされ、その結果がまとめられていた。</p> <p>本論文は第 I 章—VI 章より構成された。第 I 章では研究全体の背景と動機が述べられた。そこではまず、近年、モデル生物群のデータが急速に蓄積される一方で、それらを有効に活用できる理論的枠組みが不足している現状が述べられた。またその一方で非モデル生物群とモデル生物群との間の研究数・データ数の格差が指摘され、それが多様な生物の理解の足枷となっている可能性が述べられた。</p> <p>第 II 章では長年その機序が不明であった、雌マウス ES 細胞が分化誘導された際に一過的に示す「X 染色体の対合形成」を対象に、モデル生物で得られる豊富なデータを活用し数理モデルを構築することで、その機序に迫れることが示された。</p> <p>この研究ではまず、マウス ES 細胞、及び Xic 対合が実際に観察される分化後 2 日目の細胞 (2-day cell) の核内染色体の粗視化分子モデルが、High-throughput chromosome conformation capture (Hi-C) 法で得られたデータに基づき構築された。そしてこのモデルのシミュレーションにより、2-day cell のモデルの方が ES 細胞のモデルより Xic 同士が高頻度で接近する結果が得られ、実験が再現された。また Hi-C データの解析より得られる A/B コンパートメントの染色体立体構造上での分布の比較より、2-day cell の X 染色体では表面が特異的に柔らかくなることが示され、この染色体間の物性の不均一性が、エントロピー的な力を介して Xic 同士の接近を促進する可能性が見出された。</p>			

III 章では、主にアジア圏で研究されているウニであり、脊椎動物での CTCF などとは異なる機序でインスレーター活性を示す Ars-Insulator 配列が同定されている、バフンウニについて、その DNA 一次構造による転写制御の実態が考察された。この研究ではまず、バフンウニ精子から抽出した DNA の long read sequencing が行われ、従来のものより高精度高連続性を有するバフンウニゲノム配列が構成された。そしてこの配列の解析から、バフンウニゲノム中には、Ars-Insulator 内のコア領域 (ArsInsC) と 90%以上相同な配列が 185 箇所あり、また ArsInsC の周辺と同様、これらの相同配列の周辺も GC リッチになっていることが見出された。これらの結果から、ウニでは脊椎動物とは異なる機序でゲノムの区画化や転写制御がなされている可能性等が示された。

第 IV 章では全体の総括がなされた。

本論文の考察は、II 章では多様な理論的な手法による、III 章では実験と情報学の融合的な手法による解析に基づいて行われた。それ故に従来にない多彩な新たな視点からの知見が多く得られていると評価できた。審査員より、第 II 章において数理モデルと Xic 領域の特異性との関係の議論が更に必要であること、また第 III 章において ArsInsulator と同様の機能性の配列が探索の工夫で更に大量に見つかる可能性、等いくつかの指摘を受けたが、それらは将来の課題であり、論文の完成度としては十分であると審査員全員一致で評価された。

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。