氏　名	戎家　美紀

（論文内容の要旨）

原核生物のゲノムにおいてはオペロン構造が存在するため、隣り合う遺伝子の発現パターンがしばしば一致する。それに対して、ほとんどの真核生物ではオペロン構造は見られず、かつ高等真核生物になるにつれ遺伝子間の距離が離れているので、個々の遺伝子は独立した転写制御を受けると考えられている。

しかし本研究では哺乳類の培養細胞を用いて、一つの遺伝子座における強い転写活性化はゲノム上での近傍領域にも影響を与え得ることを示した。実験モデル系としては、増殖因子刺激によって早期応答遺伝子群（Immediate-early genes: IEGs）の転写を誘導し、その近傍の発現状態をマイクロアレイを用いて調べた。結果、近傍約 100 Kb 内に存在する遺伝子の発現量が上昇する傾向にあることを見出し、この現象を「転写の波及効果」と名付けた。

次に、タイリングアレイのイントロンプローブを利用することによって、IEG と近傍遺伝子の転写がほぼ同時に活性化されていることを示した。さらに遺伝子間領域のプローブを用いることによって、従来アノテーション付けがされていない遺伝子間領域においても、IEG 周辺では発現量が上昇することがわかった。これは、波及効果が多くの未知の転写産物にも影響を与えていることを示唆している。

波及効果の起こる機構を調べるためには、まずプロモーター解析とクロマチン免疫沈降マイクロアレイ（ChIP-chip）を行い、転写因子 SRF が IEG のプロモーターに結合していることを示した。この SRF を RNAi によって阻害すると波及効果が見られなくなった。また、波及効果が観察される場所ではヒストンアセチル化状態が亢進していた。よって、IEG のプロモーター上で活性化した SRF が周囲のヒストンアセチル化を促進し、局所的にクロマチンの構造変換などを引き起こすことによって近傍の転写が活性化しやすくなるのではないかと考えられる。

以上のように本研究ではマイクロアレイやタイリングアレイを用いることによって、哺乳類のゲノムにおける遺伝子の転写が、近傍遺伝子や未知の転写産物に影響を与えていることを示した。本研究で見出された転写の波及効果の生理的意義はまだ明らかではないが、細胞にとって有利にも不利にも働き得る興味深い現象だと思われる。

氏　名	戎家　美紀

（論文審査の結果の要旨）

近年、マイクロアレイによる遺伝子発現解析は分子生物学における常套手段の一つとなってきているが、発現プロファイルとゲノム上での位置との関係はほとんど調べられていない。しかし申請者は、早期応答遺伝子群（Immediate-early genes: IEGs）の転写誘導をモデル系として、遺伝子の転写が近傍領域に与える影響を網羅的に解析した。その結果、IEG の近傍遺伝子のみならず、近傍の遺伝子間領域における転写も活性化されやすい、という「転写の波及効果」と名付けた現象を見出すことができた。個々の遺伝子間で独立した過程だと考えられていた転写反応が、近傍領域にしばしば波及しているという概念は新しく、重要な意味を持ち得る。

これは従来のマイクロアレイとともに、タイリングアレイという新しいタイプのマイクロアレイを用いて解析を行った成果である。タイリングアレイでは、対象生物の全ゲノムに対してプローブが等間隔で設計されており、各遺伝子に対して十数個のプローブが設計されている従来のマイクロアレイと比較すると、約８０倍のデータが得られる。しかし、その膨大なデータを解析する手法はまだあまり確立されておらず、申請者は独自の手法を用いて解析を行った。また本論文の特徴のひとつとして、申請者が自ら行った実験結果だけでなく、様々な公共データベースの情報も取り入れられている。これによって別の生物種との比較や、大規模ゲノム解析の結果との対応づけが可能となっており、いわゆるバイオインフォマティクスを積極的に行った点でも評価できる。

転写の波及効果が起こる機構に関しても、プロモーター解析や ChIP-chip といった新しい技術を活用し､転写因子 SRF とヒストンアセチル化が関与していることを示した。この機構にはまだ不明な部分も多くあるが、これをさらに解明すべく、人工的に波及効果を再現しようとする試みも紹介された。

以上のように、本論文で述べられた成果は非常に重要であり、本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、平成 20 年 8 月 4 日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。