

氏 名	おく だ しゅう じ ろう 奥 田 修 二 郎
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 3193 号
学位授与の日付	平 成 19 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	理 学 研 究 科 生 物 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	転写単位の構造的分類に基づいたオペロン構造の多様性の解析

論文調査委員	(主 査) 教 授 金 久 實 教 授 岡 穆 宏 教 授 七 田 芳 則
--------	--

論 文 内 容 の 要 旨

生物機能の多くは、複数の遺伝子やタンパク質によって担われており、ある機能を得るためには、関連のある遺伝子群が発現レベルで制御されていることが非常に重要である。これら遺伝子の発現は、恒常的に起こっているものもあるが、環境の変化によって特異的に誘導されるものも存在する。このような遺伝子発現調節のメカニズムとしては、原核生物の場合、オペロンと呼ばれるゲノム配列上の遺伝子クラスター内で担われていることが多数あることが知られている。昨今、ゲノム解析が進歩し、ゲノム構造とその機能的な関連について網羅的な知識が蓄積されてきているが、それに伴い、このような複雑な遺伝子発現制御に関するゲノム構造とその細胞の外的環境との関係解析が、重要視されてきている。

本論文では、まず、実験的に確かめられた既知オペロンのデータベース化を試みた。従来、オペロンの情報を得ることができるデータベースは限られた生物種についてのものしかなかったが、本データベースでは、配列の決まったゲノムについてはすべて対象とし、主に学術論文より既知オペロンの情報を網羅的に収集している。本データベースはインターネットで公開されており、広く利用されるに至っている。

また、これら既知オペロンの解析から、いくつかのゲノムワイドな指標がオペロン構造と関連のあることが判明した。つまり、オペロン内の遺伝子は、1) その遺伝子間の距離が相対的に短いこと、2) 代謝系などのパスウェイ上での距離が近いこと、3) マイクロアレイデータの発現プロファイルの相関が非常に高いこと、4) 複数のゲノムでその遺伝子の並びが似ていること、がわかった。また、これらの各指標もデータベース内に保持されており、オペロンの情報と同時に取得することが可能となっている。

オペロンという概念は、時として混乱を招くような使われ方をされてきた。つまり、原核生物の転写機構がプロモータからターミネータという単純なものだけではなく、複雑に制御されるオペロンの場合、それらが複数存在し、さまざまな環境条件に応答する。その場合、オペロンと転写単位という概念は、必ずしも一致しない。本論文では、複雑なオペロン内に存在する転写単位の境界領域を共制御のレベルで区別する分類を提案した。隣接遺伝子ペアに関して、どの転写単位においても共制御されるペアをOperon Pair (OP)、一つのオペロンの中で転写単位の境界を挟むペアをSub-Operon Pair (SOP)、オペロンとオペロンの境界のペアをNon-Operon Pair (NOP) と定義した。その結果、遺伝子の共制御のレベルは、遺伝子間距離や遺伝子発現プロファイルの類似度と高い相関を示すことを見出した。また、それは複数の原核生物でのオペロン構造の保存度とも相関していることがわかった。また、最も興味深い結果として、オペロン内の転写境界に相当するSOPの機能的な関連は、代謝系関連の遺伝子と、転写や翻訳、環境応答等の機能に関連のある遺伝子に極めて偏っていることが判明した。

オペロン内の遺伝子間の関係として機能的な制約が存在することは、複雑に制御されるオペロン構造とゲノム構造との進化との関係が示唆される。また、レギュロンのようなゲノム上で離れた位置のオペロンを共制御する機構との関連も示唆された。

論文審査の結果の要旨

ポストゲノム時代と呼ばれる今日では、プロジェクトの重点は、従来のゲノムプロジェクトが行ってきたような生体関連分子のカタログ化の作業から、生命現象を一つの生命システムとして体系化・解析する作業へ移行しつつある。このような背景の下、ポストゲノム解析によって生み出される大量のデータの蓄積と解析手法の開発、そのデータから推定される巨大な分子間相互作用の構築と解析などを、情報科学的手法を用いて行うことが必要不可欠となっている。タンパク質や核酸に関する解析は今日まで盛んに行われているが、本論文では、従来あまり行われていない環境とゲノム構造の關係に焦点を当てている。ここでは、論文の内容を、実験事実に基づいたオペロンのデータベース構築の部分と、その情報からゲノム構造の多様性を解析した部分とに分けて評価した。

申請者が開発したオペロンデータベースは、学術論文による実験的に確認されている転写単位の構造をデータベース化したものであるが、このデータベースは、計算機科学および生化学の分野の研究者においてもすでに利用されているものである。また、このデータベースは、生物種を限定すること無く、様々な生物種でのオペロン情報を提供するデータベースであることは、ゲノム配列決定が進む現在のゲノム解析の分野において、重要な役割を担うはずである。申請者は、このデータベースに対していくつかの計算可能なデータを導入することによって、オペロンに関連する、生化学的に意味のある情報提供を試みている。申請者が導入した遺伝子間の關係は、大きく以下の4つである。(1) 遺伝子間距離 (2) 生物学的パスウェイ上での距離 (3) マイクロアレイを用いた発現プロファイルの相関 (4) ゲノム構造比較に基づいたオペロン構造の保存度。これらの指標は、従来のオペロン予測法にも応用されているものであるが、これらの情報をあらかじめ計算しておき、データベースとして利用者に素早く提供できることは有用である。これまでは存在しなかった網羅的なオペロン情報の提供、およびオペロンに關係する各種指標のデータベース化という2点において、一定の成果を上げていることが認められる。

オペロン構造の多様性の解析では、まず、既知オペロンとその転写単位の構造から、共制御レベルに従った隣接遺伝子のグループ化を行っている。これまでの多くの研究では、オペロン内の遺伝子はすべて同じ基準で扱われることが多く、転写の境界領域に注目した解析はなかった。本論文での解析の結果、上述のオペロン指標はそれぞれ共制御のレベルと相関していることが判明した。このことから、同じオペロン内の遺伝子であったとしても、転写の境界になりうる場合は、異なる特徴を示すということが初めて示唆された。また、生物機能カテゴリと共制御レベルの解析では、どの転写単位でも共発現する強い共制御の遺伝子ペアは、同じ機能カテゴリに強い相関を示し、転写の境界になりうるペアに関しては、代謝系や転写や翻訳、また環境応答などに関係のある機能に非常に偏りを持っていることを示すことができている。この結果は、オペロンの持つ生物学的特徴として新規の提案となっている。

以上申請者が行ったオペロンデータベースの開発およびオペロン構造の多様性の解析は、ゲノム構造と環境情報を融合した全く新しい研究であり、基礎的な研究成果としても実用的な側面においても高く評価できる。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、論文内容とそれに関連した試問の結果、合格と認めた。