



Title	HiFAA : ATAC-seqを用いた転写因子フットプリントの高信頼性検出のための堅牢な手法
Author(s)	井上, 聖
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105609
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (井 上 聖)	
論文題名	HiFAA : ATAC-seqを用いた転写因子フットプリントの高信頼性検出のための堅牢な手法 (HiFAA: a robust method for high-confidence detection of transcription factor footprints using ATAC-seq)
論文内容の要旨 ATAC-seqデータから転写因子 (TF) 結合を正確に推定することは依然として困難である。従来のモチーフベースおよびフットプリントベースの手法では、真の結合イベントを見逃したり不安定な予測を生じたりすることが多い。ATAC-seqは高解像度のアクセシビリティプロファイルを提供するものの、真のTFフットプリントとクロマチン由来の変動を区別するには方法論的な精度が必要であり、現行ツールでは部分的にしか達成されていない。 本研究では、3つの方法論的進歩を統合した高信頼性TFフットプリント解析フレームワーク「HiFAA」を提案する。 (i) 解析対象を標的遺伝子のトポロジカル関連領域 (TAD) に限定し、遺伝子発現に影響を与える可能性が最も高い調節要素に焦点を当てる。 (ii) BAM由来アクセシビリティプロファイルを用いた単一塩基解像度のフットプリント再構築により、頂点付近の高精度でフットプリント構造を正確に描出する。 (iii) フットプリント底部の高さに基づく生物学的に根拠のあるフットプリント順位付け指標により、真のTF占有と全般的アクセシビリティの低いクロマチンに起因する凹みを区別する。 これらの革新により、背景ノイズを抑制し、微妙なフットプリント形態を解明し、真のTF結合イベントを特定する定量的基準を確立した。 複数の転写因子 (TF) および生物学的文脈において、HiFAAは高い特異性を維持しながら感度を著しく向上させ、従来手法では捕捉できなかった結合事象を確実に検出する。HiFAAは幾何平均精度においても大幅に高く安定した結果を示し、モチーフ順位スコアの高い真に結合したTFを一貫して優先的に特定する。その高解像度フットプリントプロファイルは、保存された相互作用と発生段階特異的相互作用を含む動的なTF結合変化を精密に特徴付ける微細な構造的差異をさらに明らかにする。 クロマチントポロジー、高解像度フットプリント再構築、生物学的に意味のあるランキングを統合することで、HiFAAはATAC-seqデータからの高信頼性TF結合推定のための堅牢かつ汎用性の高い枠組みを確立し、計算的に解明可能な調節イベントの範囲を拡大する。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (井 上 聖)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教 授
	副 査	教 授
	副 査	教 授
		高島 成二 妻木 範行 立花 誠

論文審査の結果の要旨

井上氏は、まず医化学教室で同定されていたANP/BNPの特異的エンハンサー群の、発生過程および心不全発症時の段階的使い分けについて明確にした。発生時および病態形成時に特定の遺伝子のエンハンサーが入れ替わるという現象は過去に報告がなく、エピジェネティックなゲノム変化と合わせて解析した彼の研究の成果は発生学的にも病態学的にも意義深い。さらに井上氏は、上記エンハンサー領域のゲノム変化をATACシーケンス法で解析する中で、特定領域に結合する転写因子の予測プログラムを構築した。この手法はゲノム領域全体に普遍的に適応可能なだけでなく、従来の結合転写因子予測プログラムに比べて転写因子ChIPシーケンスの結果予測の感度及び特異性が極めて高い事が示され、井上氏自身の学会発表にても、聴衆から使用を希望する研究者が多く現れている。

以上より「博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate 2.0”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。」