

Title	Detection of tissue-specific genes and computational analysis of testis-specific gene expression regulatory regions
Author(s)	山下, 明史
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	http://hdl.handle.net/11094/2599
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	山 下 明 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 2 2 6 9 6 号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科生物科学専攻
学位論文名	Detection of tissue-specific genes and computational analysis of testis-specific gene expression regulatory regions (組織特異的遺伝子の検出と精巣特異的遺伝子の発現制御領域のコンピュータを使った解析)
論文審査委員	(主査) 教授 安永 照雄 (副査) 教授 岡田 雅人 教授 中村 春木

論文内容の要旨

マイクロアレイデータの集積により、様々な組織での遺伝子の発現量を網羅的に解析できるようになった。本研究ではマウスの 36,182 遺伝子について 61 組織、臓器、細胞型（以降、これらをまとめて組織と呼ぶ）での発現量を、マイクロアレイを使って測定した Genomics Institute of the Novartis Research Foundation のデータベースを用いて組織特異的に発現している遺伝子の検出を行った。検出された組織特異的発現遺伝子の中では精巣特異的発現をしている遺伝子が最多で、1,012 遺伝子を検出した。これは上記のデータベースに記録されている遺伝子数の約 2.8%に相当する。本研究では精巣特異的発現をする遺伝子の転写調節領域に存在する制御配列の解析を試みた。

精巣特異的発現制御配列の解析をするために、精巣特異的発現をしている遺伝子の転写開始点上流 300 bp から下流 50 bp までの領域を転写調節領域と仮定し、精巣特異的発現をする 634 遺伝子の転写調節領域から、高頻度に出現する 8 塩基配列 117 種類を得た。また、非精巣特異的に発現している 8,466 遺伝子の転写調節領域を対照群とし、これらの 8 塩基配列の出現頻度を比較し、精巣特異的遺伝子の転写調節領域でより高頻度に出現するもの、対照群でより高頻度に出現するもの、両者間で出現頻度に有意な差のないもの、の 3 グループに分けた。

精巣特異的遺伝子の転写調節領域よりも、対照群でより高頻度に出現した 8 塩基配列は 7 種

類検出され、全て Sp1 認識配列だった。興味深いことに Sp1 認識配列は取得した 117 種類の 8 塩基配列の中でも特に高頻度に出現していたが、対照群でより高頻度に出現していたことから、転写因子 Sp1 が発現に関与する遺伝子は非精巣特異的遺伝子においてより多く存在することが明らかになった。

両者で出現頻度に有意差のなかった 8 塩基配列は 46 種類検出され、canonical CRE 配列 (TGACGTCA)、CCAAT ボックスが含まれていた。このグループに属する配列は精巣特異的な発現制御には関与していない一般的な発現制御配列であると考えられる。

精巣特異的遺伝子の転写調節領域で対照群より高頻度に出現していた配列のグループは 64 種類の 8 塩基配列から構成されていた。興味深いことに、canonical CRE と類似の配列 (CRE-like 配列: TG_{xx}TCA, xx=TG, CA, CC, GG) が、このグループに含まれていた。このことは CRE-like 配列は精巣特異的遺伝子の発現に、canonical CRE は非精巣特異的遺伝子の発現にそれぞれ関係していることを示唆している。また、canonical CRE は中央にある 2 塩基配列の CG がメチル化を受けることでサイレンシングを受けるが、精巣特異的遺伝子で頻出した CRE-like 配列はメチル化によるサイレンシングを受けないことが指摘されている。このことから精巣特異的発現遺伝子ではメチル化によるサイレンシングを避けるために転写因子 CREM τ の認識配列として CRE-like 配列が高頻度に使われている可能性が考えられる。

論文審査の結果の要旨

山下明史君は、遺伝子発現調節のモデルとしてマウスにおいて精巣特異的に発現している遺伝子に着目し、転写開始点近傍の転写制御領域に存在する転写因子認識配列の統計情報解析を行った。その結果、転写制御因子 CREB/CREM が認識する CRE 配列に関して、精巣特異的遺伝子においては標準 CRE 配列 (TGACGTCA) の CG が TG, CA, CC, GG のいずれかに変異した CRE like 配列の出現頻度が高いことを見出した。一方、非精巣特異的遺伝子では CRE like 配列の出現頻度は非常に低かった。このことは転写制御因子 CREB が認識配列として主に標準 CRE 配列を用いているのに対して、精巣特異的転写因子 CREM τ の認識配列は主として CRE like 配列である可能性を示唆している。標準 CRE 配列では中央の CG がメチル化され転写因子による認識が不活化されうるのに対し、CRE like 配列ではメチル化されないため不活化されないことが CREM τ の認識配列として CRE like 配列が使われている理由ではないかと考えられた。さらに本研究において精巣特異的発現に関与しているいくつかの新規の制御配列が存在する可能性を指摘しており、今後実験によって未知の転写因子の同定など重要な発見につながることを期待される。この論文は Gene 427 (2008) 93-98 に掲載済みである。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。