The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Detection of tissue-specific genes and computational analysis of testis-specific gene expression regulatory regions
Author(s)	山下, 明史
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/2599
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【62】

氏　　名	山　下　明　史（やま　した　あき　ふみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学　位　記　番　号	第　２２６９６　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: TGAxxTCA, 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 CREMτ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 CREMτ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 CREMτ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が期待される。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。