

論文審査の要旨及び担当者

No.1

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	Cornelia Amariei
論文審査担当者	主 査	政策・メディア研究科教授 兼環境情報学部教授	富田 勝
	副 査	政策・メディア研究科特任准教授	Douglas B. Murray
		政策・メディア研究科委員 兼環境情報学部教授	金井 昭夫
		政策・メディア研究科委員 兼環境情報学部教授	板谷 光泰
学力確認担当者：			
(論文審査の要旨)			
<p>コルネリア アマリエイによって書かれた本博士論文“酵母の呼吸サイクルにおけるクロマチン構造の経時的変化と転写制御”には、コンピュータと実験による一連の手法、並びに、自発的な同期を引き起こす酵母の連続培養を用いた、真核生物内の細胞のエネルギーと転写制御、及びクロマチンの動態における相互作用の理解を目的とした解析について記載されている。本研究における主たる発見は、異なる転写プログラムを切り替える役割を果たすグローバルなクロマチンの動態を介した、細胞のエネルギーと酸化還元状態における変化に関連している。</p> <p>第一章では、まず細胞のリズムを研究する事の重要性やその難しさについて紹介し、さらに自発的な同期を引き起こす酵母の連続培養を用いる優位性について記述してある。酵母の連続培養とは、同化と異化のどちらかの生理現象によって引き起こされる呼吸振動を生み出すもので、これらのリズムの相互作用を研究するツールである。第二章では、同化と異化の転写プログラムと酵母の呼吸サイクルでの生理現象における時間的分離に関する先行研究について述べ、そして酵母遺伝子や細胞のエネルギーの計測へ適用可能なハイスループットなデータを用いた数理解析について書かれている。この章では、細胞のエネルギーを用いたプロモーター及びクロマチンの構造を含んだ、グローバルな転写制御メカニズムが存在している事を提唱しており、特異的なクロマチンのリモデリング効果を介した同化や異化における転写を含んだモデルを提示している。</p> <p>第3章では、時系列のハイスループットデータを解析するために作成した、コンピュータを用いた新たな手法について記述している。用いるハイスループットデータは、グローバルに振動を起こすシステムに由来し、振動の複数の周期性や調和、そして波形の特性を同定するという共通の問題を理解するためのデータである。またこれらのデータは、ダイナミクスに内在する極めて重要なヒントを含んでいる。この手法は、複数の重要な振動からノイズを除去した波形を作り出すフーリエ変換を元にされている。そして、波形の指標や複数の終結点を含んだ振動の統計的情報を得るために、この波形は酵母内で発見された呼吸振動から得られたデータと相関している。この手法のアルゴリズムは、連続培養下での酵母の時系列メタボロームやトランスクリプトーム、そしてフローサイトメトリーのデータを使用して検証されている。これらのデータは、振動の正確な終了や期間の定義によって、呼吸振動を明らかにする一連の流れを確立するために重要である。</p> <p>第4章では、時系列データを用いたDNA結合タンパクの解析のための新規のワンポット法を述べている。これらのプロトコルには、培養状態に対してDNAの占有率を示す時系列タイリングアレイデータを用いた。トランスクリプトームの解析とChIP-qPCR解析を組み合わせることで、本研究では、細胞内でのエネルギー供給力を回復している間にゲノムワイドにヌクレオソームが起こす現象を明らかにした。</p> <p>第5章では、プロモーター領域におけるヌクレオソーム全体を解析する事で遺伝子発現時におけるクロマチン構造の影響を調べた。その結果、上流域のヌクレオソームの大部分は、隣接する遺伝子の一部分で、最も隣接する遺伝子の距離は、ヌクレオソームのポジショニングや遺伝子の発現レベル、そしてノイズを特徴付ける上で重要な因子である事がわかった。上流域におけるプロモーターの方向性は、クロマチンのリモデリング因子や発現の大きくかつ共発現する近隣の遺伝子の動きとは異なるものであった。</p> <p>総括すると、これらの新規発見は、クロマチンのリモデリングや転写因子の結合のような基質によって引</p>			

論文審査の要旨及び担当者

No.2

き起こされる制御は、広範囲に渡るプロセスであり、共因子を利用できるかが大きく左右する事を示している。これらの知見は、クロマチンが細胞内における重要なエネルギーのセンサーであり、その動きは、異なるプロモーターの構造に由来するグローバルな変化への異なる応答である転写の動きを、広範囲にシステマティックに導いている事を示している。真核生物におけるクロマチンのリモデリングや酸化還元、そして転写の保存性が高い事によって、比較的単純にそしてグローバルなプロセスによって支配されている現在の転写制御モデルは、高等真核生物に十分適用可能である。さらに、ストレスに対して高い回復を示すサイクルにおけるリセットポイントの存在によって、酵母の超日周期と哺乳類の概日周期が類似しているように、種間における概日生理との深い関わりを持つ事を提唱している。以上により、請求者はコンピュータによる数理モデルと生物実験を組み合わせ興味深い研究成果を出したことなどから、今後独立した研究者として新規研究を立案・遂行する能力があると言える。よって本学位請求論文は博士（学術）の学位授与の要求水準を満たすものと認められる。

論文審査の要旨及び担当者

No.3

--