慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	選択的スプライシングにおけるラリアット分岐配列の解析
Sub Title	
Author	伊藤, ひとみ(Ito, Hitomi) 冨田, 勝(Tomita, Masaru)
Publisher	慶應義塾大学湘南藤沢学会
Publication year	2002-11
Jtitle	研究プロジェクト優秀論文
JaLC DOI	
Abstract	本書は、C.elegans、D.melanogaster、A.thaliana、M.musculus、H.sapiensの5種類の真核生物を対象に既知のラリアット分岐配列の保存率および位置分布を生物種ごとに調査し、先行研究において抽出された選択的スプライシング由来のM.musculus mRNAを対象に、特異的なラリアット分岐配列が存在するかを網羅的に解析している。
Notes	冨田・ 内藤・ 中山研究プロジェクト 2002年春学期
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=0302-0000-0412

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

SFC-SWP 2002-S-003

研究プロジェクト優秀論文

選

Keio University Shonan Fujisawa Academic Society

択的スプライシングにおける ラリアット分岐配列の解析

2002年　春学期
SPRING

伊藤　ひとみ　環境情報学部3年

冨田・内藤・中山研究プロジェクト

慶應義塾大学湘南藤沢学会

「研究プロジェクト」優秀論文推薦のことば

スプライシングを選択的に行い、ひとつの遺伝子から複数の蛋白質を作り出す現象を選択的スプライシングという。そのメカニズムは未知であるがゲノム配列をコンピュータ解析することによってラリアット分岐配列という特定のDNA配列がキーとなっている可能性を示唆するなど すばらしい成果を収めた。

慶應義塾大学
環境情報学部教授
冨田　勝

選択的スプライシングにおける ラリアット分岐配列の解析

環境情報学部冨田研究室　伊藤 ひとみ

Abstract

真核生物の遺伝子発現における必須過程である選択的スプライシングは、遺伝子内の異なった部分を組み合わせて用いることで複数のタンパク質を生成する現象である。この現象において、pre-mRNA がラリアット構造を形成する際、ラリアット分岐配列（lariat branch-point）と呼ばれる配列が深く関わっていることが知られている。ラリアット分岐配列は発現組織、発達段階、生物種などによって多様なコンセンサスが存在するという報告もあることから、ある条件下で特異的な選択的スプライシング制御に関わっている可能性が高いと考えられる。限られた遺伝情報から効率よくタンパク質を作り出すことから、選択的スプライシングは注目されている現象だというのにも関わらず、そのメカニズムなどには未だ解明されていない点が多い。そこで本研究は、*C. elegans*, *D. melanogaster*, *A. thaliana*, *M. musculus*, *H. sapiens*, を対象に、ラリアット分岐配列を網羅的に解析することを目的とした。結果、各生物種の cDNA/mRNA をゲノムにマッピングした結果より抽出されたイントロンにおけるラリアット分岐配列の分布が、生物種ごとに特徴的であった。また、先行研究において抽出された選択的スプライシング由来の *M. musculus* mRNA を対象に、選択的スプライシングのパターンごとにラリアット分岐配列の有無を検出したところ、ラリアット分岐配列が組織特異的な選択的スプライシングの制御に関わっている可能性のある例を挙げることに成功した。

共同研究者 小知和裕美
指導教官　　冨田 勝

1 はじめに

ヒトゲノム計画により、ヒトのＤＮＡ配列がほぼ全て明らかになりつつある中で、ヒトゲノムを巡る最近の話題の中で最も衝撃的な一つに、ヒトゲノム上の遺伝子の数があげられる。ヒトの生体機能は高度かつ複雑で、それを支える酵素などタンパク質も多種多様なものが存在しているため、それらのタンパク質の設計図である遺伝子の数も他の生物に比べて多いはずであると、誰もが予測していた。だが、ヒトの遺伝子の数は当初予想の 10 万個の約 3 分の 1 である約 30,000 個弱だという可能性が高いことが明らかになった [1]。この 30,000 個の遺伝子情報から、10 万個以上ともいわれるタンパクを発現させるメカニズムとして注目を受けているのが「選択的スプライシング」と呼ばれる現象である。

連続的な遺伝情報を持つ原核生物の遺伝子構造とは異なり、真核生物における遺伝子のほとんどはイントロンと呼ばれる遺伝情報を持たない領域によって分断されている。真核生物の遺伝子発現において必須過程であるスプライシングとは、mRNA 前駆体である pre-mRNA からイントロンを除去し、イントロンによって分断されたコード領域であるエキソンを再結合させる過程を示す。また、このスプライシングの過程において再結合するエキソンの組み合わせを変え、「スプライス・バリアント」と呼ばれる複数の mRNA を生成しタンパク質の多型をつくることで細胞機能に多様性を与えることができるメカニズムが選択的スプライシング (Alternative Splicing) である (図 1)。

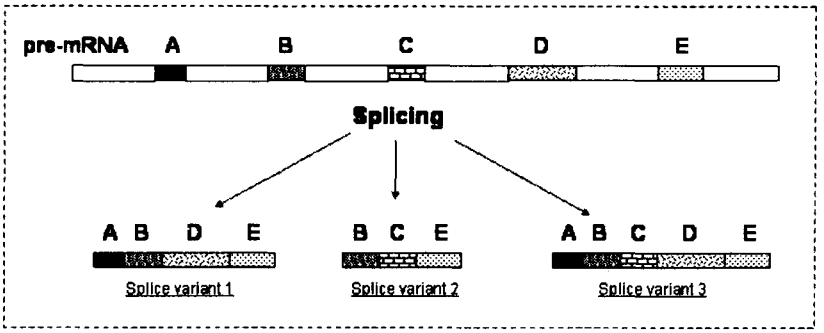

図 1: 選択的スプライシング

ヒト遺伝子の 35%から 50%を占めると予測されている [2] [3] 選択的スプライシングは、エキソンがイントロンと共にスプライスアウトされてしまう単純なものから、スプライスサイトが GT-AG ではない複雑なものまで、様々なパターンがあり [4] [5]、複数のパターンを組み合わせることにより、少ない遺伝子数でも複雑な生命体を作ることが可能になる。また、選択的スプライシングは発現組織や発達段階などの特定の条件下において、発現するタンパク質を制御する役割も果たしている。ダウン症精神遅滞候補遺伝子は 834kb に及ぶ一つの遺伝子から 38,016 個の「スプライス・バリアント」を作り出し、発達段階ごとに発現を調節していることが知られている [6]。限られた遺伝情報から効率よくタンパク質を作り出し、発現組織や発達段階ごとに発現を調節するということで、選択的スプライシングは注目されている現象だというのにもかかわらず、そのメカニズムなどには未だ解明されてない点が多い。

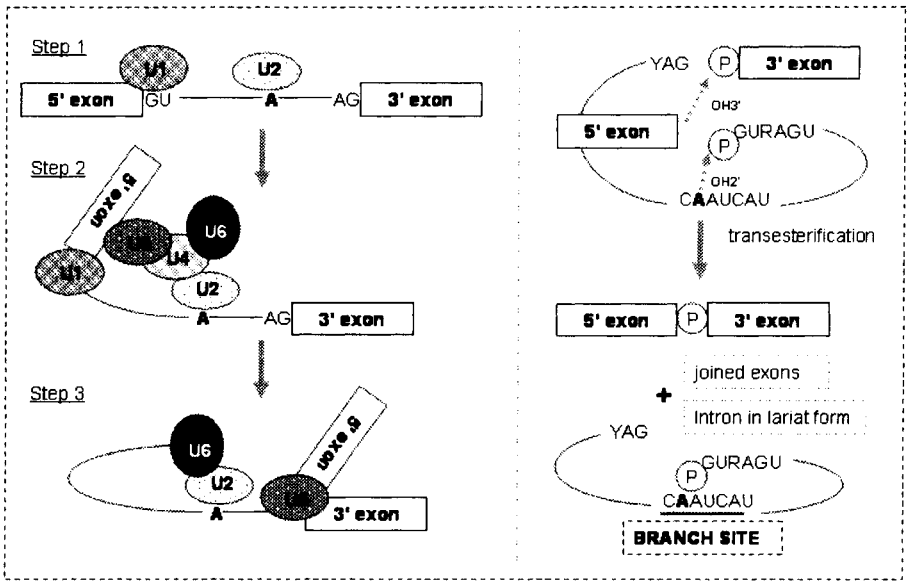

図 2: スプライシング機構

GT-AG イントロンは U1,U2,U4,U5 そして U6 snRNP(核内低分子 RNA) によりスプライシングされる (図 2)。まず始めに、U1 snRNP と U2 snRNP それぞれが、5'-splice site にある GU 配列とラリアット分岐配列に結合する (図 2: Step 1)。次に、U4, U5, U6 snRNP が図 2 の Step 2 のように結合した後、U1, U4 snRNP が放出される。pre-mRNA はラリアット (投げ縄) 構造を形成した後、U2, U6 snRNP が GU 配列の 5' 側で mRNA を切断し、ラリアット分岐配列の中のアデニン (A) と結合させる (図 2: Step 3)。最後に、5' エキソンと 3' エキソン同士を繋ぎ、ラリアットの形をしたイントロンを切り離す。

真核生物におけるスプライシングは、pre-mRNA がラリアット構造を形成することで、5' エキソンと 3' エキソン同士を繋ぎ、ラリアット (投げ縄) の形をしたイントロンを切り離すメカニズムで行われる (図 2: 右)。このラリアット構造を形成するのに重要とされるのが、ラリアット分岐配列と呼ばれる 7bp 程度の配列で、共通配列の保存率がとても低く、発現組織、発達段階、また生物種ごとに特異的な配列が存在することが知られている。また、発現組織特異的なラリアット分岐配列が、選択的スプライシングの制御に関わっているという報告もある [7] [8] [9]。

そこで、本研究では、*C. elegans*, *D. melanogaster*, *A. thaliana*, *M. musculus*, *H. sapiens* の 5 種の真核生物を対象とし、既知のラリアット分岐配列の保存率および位置分布を生物種ごとに調査し、先行研究 [10] において抽出された選択的スプライシング由来の *M. musculus* mRNA を対象に、特異的なラリアット分岐配列が存在するかを網羅的に解析することを目的とした。

2 研究手法

2.1 使用したデータ

今回の研究を行うにあたり、以下の各データベースを利用したので、ここに示す。

Species	Data	Datasets	Database
C. elegans	genomic sequence	97Mbp	National Center for Biotechnology Information
	Intron Database [11]	571 seqs	http://www.soe.ucsc.edu/kent/intronerator/
D. melanogaster	genomic sequence	115Mbp	National Center for Biotechnology Information
	GenBank	560 seqs	National Center for Biotechnology Information
A. thaliana	genomic sequence	100Mbp	The Institute for Genomic Research
	full-length cDNA	5017 seqs	The Institute for Genomic Research
M. musculus	genomic sequence	74Mbp	National Center for Biotechnology Information
	full-length cDNA	21076 seqs	理化学研究所
H. sapiens	genomic sequence	2.7Gbp	Human Genome Project working draft at UCSC
	full-length cDNA	8057 seqs	東京大学医科学研究所

表 1: 使用したデータ

2.2 ゲノム配列へのマッピング

ゲノム配列へのマッピングは、CAP3 [12] によるクラスタリングをした後、BLAST [13] により粗い範囲決定をし、SIM4 [14] によりイントロンとエキソンの境界に注目したアラインメントをするというマッピング手法 [15] により行われた。これにより作成されたマッピングデータから、5'-splice site と 3'-splice site それぞれに以下のコンセンサス [16] を持つイントロンのみを抽出した。

- 3' splice sites: YAG—G
- 5' splice sites: MAG—GURAGU where M is A or C and R is A or G

2.3 ラリアット分岐配列の解析

ラリアット分岐配列のコンセンサス配列には様々な説 [17] があるが、最も一般的に報告されているコンセンサスを 図 3 に示す。上述の手法により抽出されたイントロンに対し、これら 7bp の保存率および位置分布、そしてイントロンの長さと位置との相関を調べた。

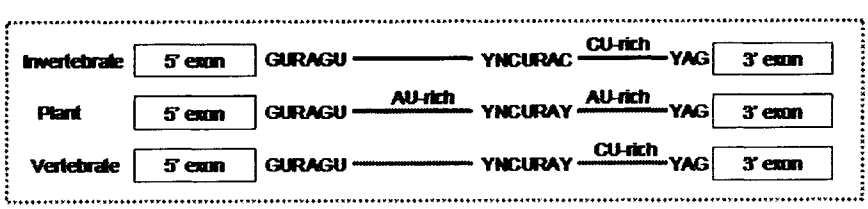

図 3: 各生物種のラリアット分岐配列コンセンサス

3　結果

3.1　ラリアット分岐配列の保存率

まず、マッピングデータより抽出されたイントロンにおけるラリアット分岐配列の保存率を以下に示す。

Species	Branch-site	Intron	mRNA	Branch-site per Intron
C. elegans	454	3803	489	**11.94%**
D. melanogaster	422	2899	453	**15.56%**
A. thaliana	1307	10808	2314	**12.09%**
M. musculus	571	3398	625	**16.80%**
H. sapiens	2184	14870	3179	**14.69%**

表 2: ラリアット分岐配列の保存率

表 2 より、全ての生物種においてラリアット分岐配列の保存率が 10%から 20%であることが分かる。これは、図 3 で示されたコンセンサス配列が強すぎたことが挙げられるとともに、残り約 8 割のイントロンに、発現組織、発達段階、そして生物種ごとに特異的なラリアット分岐配列が存在している可能性も示している。

3.2　ラリアット分岐配列の分布

次に、各生物種におけるラリアット分岐配列の位置分布をみた。

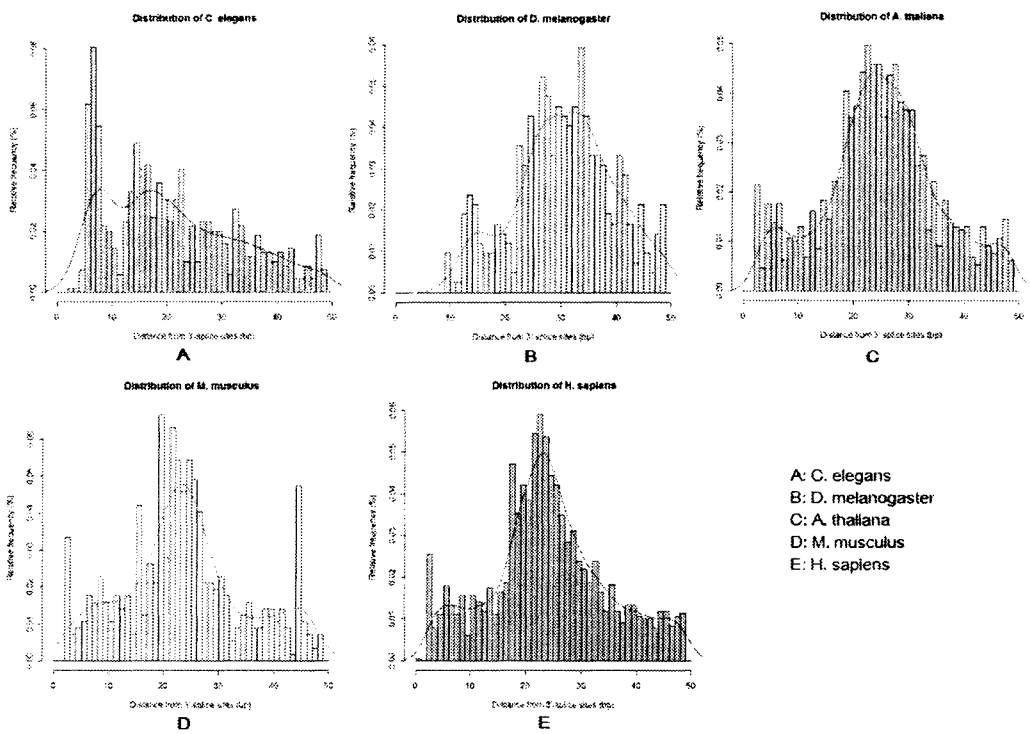

図 4: 各生物種ごとのイントロンにおけるラリアット分岐配列の分布

図4は、横軸が3'-splice siteからラリアット分岐配列までの距離、縦軸がラリアット分岐配列の出現頻度であり、7bpのウィンドウを3'-splice siteから1bpづつスライドさせ、そのウィンドウがコンセンサス配列と一致した頻度を表している。それぞれの生物種ごとに特徴的な分布を示しているが、同じ脊椎動物である *M. musculus* と *H. sapiens* は似たような分布を示している。また、*A. thaliana* は、*M. musculus* と *H. sapiens* に比べ、比較的緩やかな分布を示していた。植物細胞における遺伝子ではイントロン全体がAU-richであり、植物特異的なスプライシング機構 [18] [19] もあることなどが影響している可能性が考えられる。また、*C. elegans* ではラリアット分岐配列の分布が3'-splice site付近に極端に偏っている傾向が得られた。これは *C. elegans* のイントロンが *H. sapiens* などの脊椎動物に比べると短く、50bp程度のものも多数存在することから、このように特徴的な傾向が見られた可能性がある。

3.3 ラリアット分岐配列の位置とイントロンの長さの相関

C. elegans のラリアット分岐配列の位置分布が3'-splice site付近に極端に偏っていた傾向があったことから、イントロンの長さとラリアット分岐配列の位置との相関を調べた。

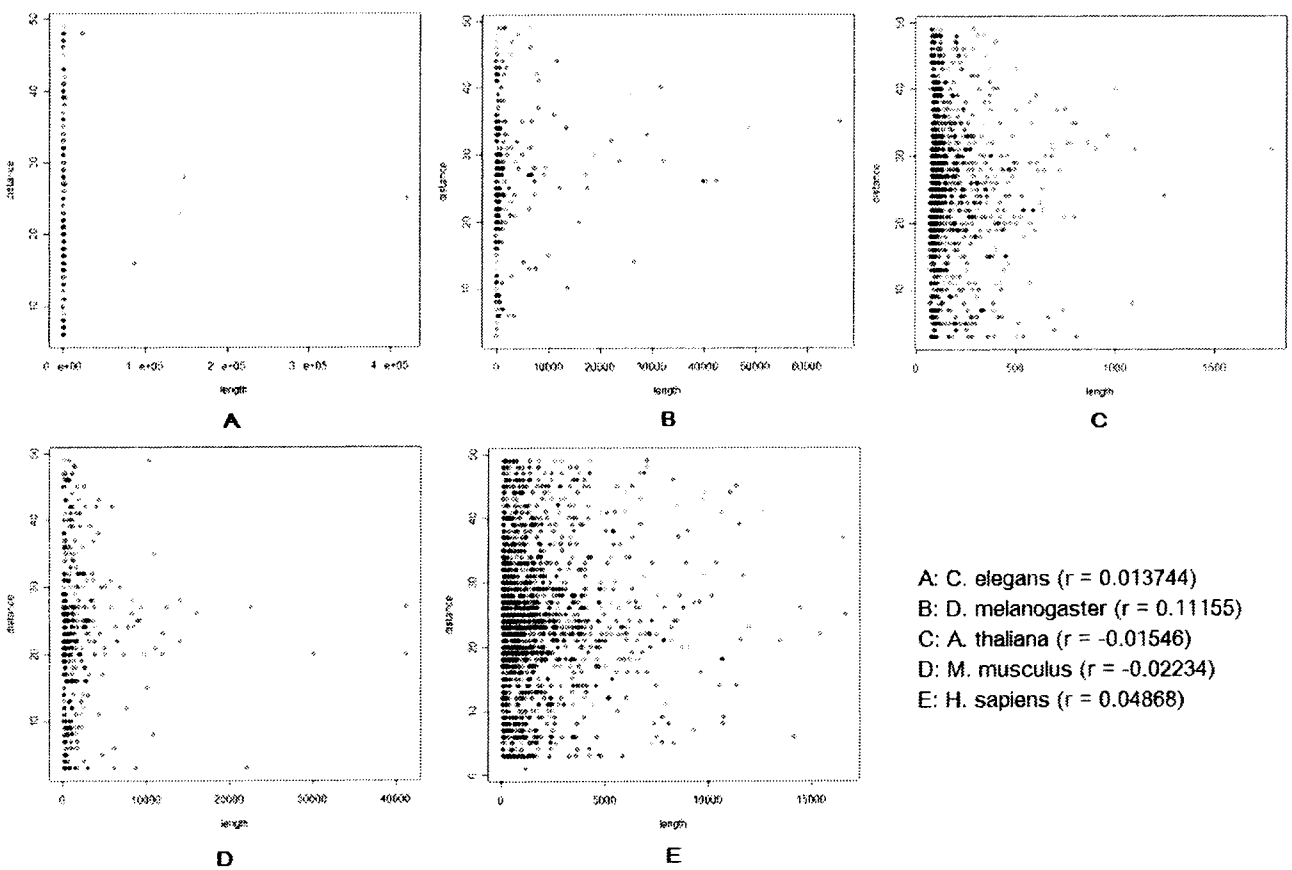

図 5: 分岐配列の位置とイントロンの長さの相関

図5は、5種の相関図で、横軸はイントロンの長さ、縦軸は分岐配列の位置である。全生物種において-0.02から0.10という低い相関係数を示したことから、イントロンの長さとラリアット分岐配列の位置には、全く相関がみられなかった。

3.4 選択的スプライシングにおけるラリアット分岐配列

M. musculus における選択的スプライシング由来の mRNA を対象に、選択的スプライシングパターンごとのラリアット分岐配列の特徴を調べた。以下に、組織特異的な選択的スプライシングの制御にラリアット分岐配列が関わっている例を示す。

- Exon-skipping
  Exon-skipping とは、エキソンが選択的にスプライスアウトされるパターンで、図 6 では上の cDNA1 に存在する 4 つのエキソンが下の cDNA2 ではスプライスアウトされている。これらの周辺イントロンにおけるラリアット分岐配列の有無を調べたところ、4 つの選択的エキソンの上流には既知ラリアット分岐配列のコンセンサスが検出されず、最後のエキソン上流にはコンセンサスが検出された。選択的エキソンがスプライスアウトされた cDNA2 は中脳で発現している mRNA で、他方の cDNA は 3 つの違う組織で発現していたことから、ラリアット分岐配列が組織特異的なスプライシングのメカニズムに関わっている可能性が高いことが示唆された。

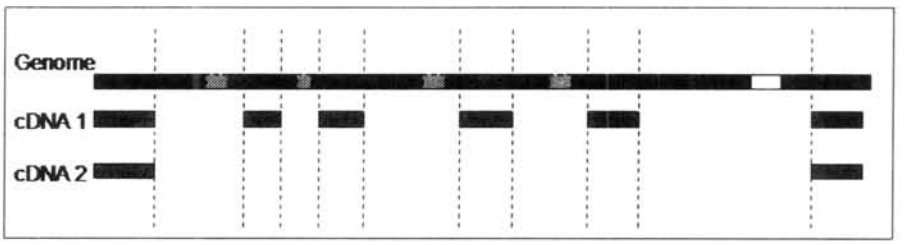

図 6: Exon-skipping におけるラリアット分岐配列

- Internal Splice-sites
  Internal-splice site とは異なる 3'-splice site が選択されるパターンで、図 7 では cDNA1 が cDNA2 と cDNA3 とは異なる site を選択している。この周辺のイントロンにおけるラリアット分岐配列を調べたところ、2 つの異なる 3'-splice site の間にラリアット分岐配列が検出されたが、cDNA1 で選択された 3'-splice site 上流では検出されなかった。これらの cDNA はいずれも同じ組織で発現していたが、Exon-skipping 同様、選択的スプライシングの制御に何らかの形で関わっている可能性がある。

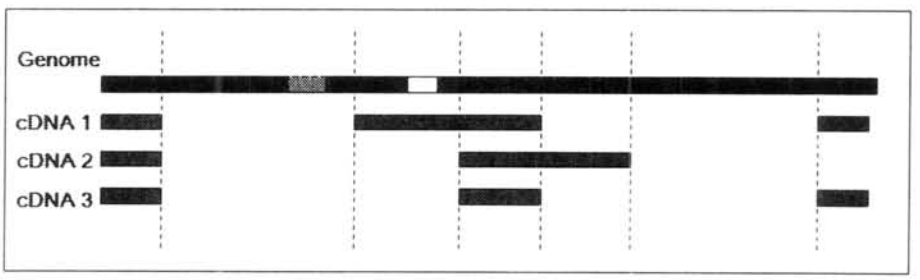

図 7: Internal Splice-sites におけるラリアット分岐配列

3.5 Recursive Splicingにおけるラリアット分岐配列

3.3の結果より、イントロンの長さとラリアット分岐配列の位置には相関がないという傾向が示されたが、長さ15kbにおよぶ長いイントロンを、同じメカニズムでスプライスアウトしているとは考えにくい。そこで、長さ10kb以上のイントロンを対象にRecursive Splicingによるスプライシング機構の可能性を確かめた。Recursive Splicingとは、図8のように、Ratchet-pointと呼ばれる配列を境界に、長いイントロンを少しづつスプライスアウトしていく現象[20]である。

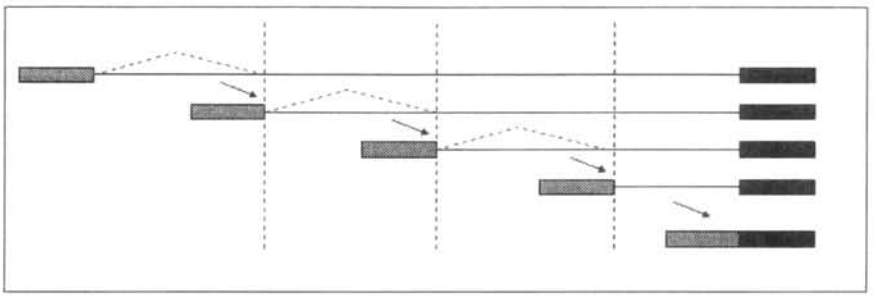

図 8: Recursive Splicing

Ratchet-point(別名、"zero-length exon")は、5'-splice siteと3'-splice siteのHybridコンセンサスである、YAG—GURAGUを持つ。そこで、10kb以上に及ぶ長いイントロンを対象に、このRatchet-pointの有無を検出し、その"zero-length exon"上流にラリアット分岐配列が存在するかを調べた。

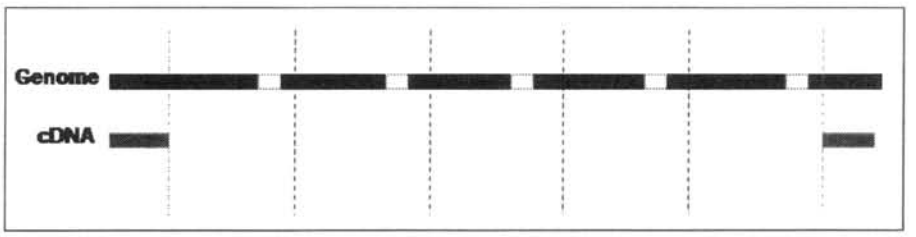

図 9: Recursive Splicingにおけるラリアット分岐配列

結果、"zero-length exon"が検出された部位の上流に、ラリアット分岐配列が検出される例が確認できた。このことから、長いイントロンを分割してスプライスアウトしていくRecursive Splicingにもラリアット分岐配列が関わっている可能性が示唆された。

4 考察

本研究は、発達段階や発現組織などある条件下で特異的な選択的スプライシング制御に関わっているラリアット分岐配列（Branch-site）の解析を目的とし、(1) *C. elegans*, *D. melanogaster*, *A. thaliana*, *M. musculus*, *H. sapiens* の5つの生物種におけるラリアット分岐配列の分布、(2) イントロンの長さとラリアット分岐配列との相関、(3) *M. musculus* の選択的スプライシング由来のmRNAを対象に選択的スプライシングのパターンごとのラリアット分岐配列の特徴、(4)Recursive Splicingにおけるラリアット分岐

配列の有無、を調べた。結果、各生物種の cDNA/mRNA をゲノムにマッピングした結果より抽出されたイントロンにおけるラリアット分岐配列の分布が、生物種ごとに特徴的であった。さらに、ラリアット分岐配列が組織特異的な選択的スプライシングの制御に関わっている可能性のある例を挙げることに成功した。

まず、図 3 で示したコンセンサス配列の保存率が、全ての生物種において 10%から 20%という低い値を示したことに注目したい。第 1 の原因として考えられるのは、マッピングデータより抽出したイントロンである。現在、GeneSplicer [21] を始めとする様々なスプライスサイト予測プログラムが開発されているが、その予測精度は 8 割程度といわれている [22]。Exon/Intron の境界を考慮してマッピングすることができる SIM4 もその例外ではなく、100%完璧にマッピングできるとは言いがたい。今回の解析では、5'-splice site と 3'-splice site が既知のコンセンサスに従っているイントロンのみを解析対象としたが、やはりスプライスサイトの予測精度が少なからず結果に影響したことが考えられる。第 2 の原因として、コンセンサス配列が強すぎたことが挙げられるが、このことは残り約 8 割のイントロンに、発現組織や発達段階ごとに特異的なラリアット分岐配列が存在している可能性も示している。今後、既知のイントロンを解析対象とし、コンセンサス配列を弱めるなどして、追解析を行いたい。

次に生物種ごとのラリアット分岐配列の位置分布についてだが、同じ脊椎動物である *H. sapiens* と *M. musculus* は似たような分布を示し、*A. thaliana* でも比較的似ているものの、やや緩やかな分布を示した。これは、脊椎動物によく見られるスプライス機構 [23] とは別に、植物特異的なスプライス機構 [18] [19] が存在しているとが影響していると考えられる。しかし、今回の研究では植物は *A. thaliana* のみを扱ったため、断言することはできない。今後、*O. sativa* を研究対象にするなどして、この結果の検証を行う。

C. elegans は、ラリアット分岐配列の位置が 3'-splice site 付近に極端に偏っているという、5 種の生物の中で最も特徴的な分布が見られた。*C. elegans* は平均 200bp 程度という短いイントロンを持つことが、特徴的な分布を示した原因であると考え、イントロンの長さとラリアット分岐配列の位置の相関を調べた結果、全く相関は見られなかった。この結果から、*C. elegans* の特徴的な分布には他に原因があると考えられる。

イントロンの長さとラリアット分岐配列の位置に相関が見られなかったことから、*H. sapiens* などの高等真核生物に存在する 15kb にもおよび長いイントロンのスプライシングメカニズムに注目した。長いイントロンを Ratchet-point と呼ばれる配列を境界に、少しづつスプライスアウトしていく Recursive Splicing という現象を考慮に入れ、ラリアット分岐配列の解析を試みたところ、長さ 10kb 以上のイントロンの中で、"zero-length exon"上流にラリアット分岐配列が検出された例が確認できた。この結果より、Recursive splicing と呼ばれるメカニズムにも、ラリアット分岐配列が関わっている可能性が示唆された。今後、このメカニズムと選択的スプライシングの関わりなども見ていきたい。

先行研究 [10] において抽出された選択的スプライシング由来の mRNA を対象に、選択的スプライシングのパターンごとにラリアット分岐配列の特徴を見たところ、組織特異的な選択的スプライシングに関わっている可能性のある例を挙げることに成功した。選択的スプライシング由来の mRNA のうち、ゲノム配列へのマッピングに成功した cDNA が約 80 クラスタと少なかったにも関わらず、このような例を挙げることに成功したことから、今後既知の選択的スプライシングのデータベース [24] などを使い検証を進めるとともに、Micro-array データを使用した解析を進めていくことが期待される。

5 今後の展望

ここ数年は、バイオテクノロジーと情報科学の急速な発展により蓄積された、大量のESTや完全長cDNA、そしてゲノム配列を利用し、選択的スプライシング由来のmRNAの新規発見を試みる研究が行われてきた [25] [26]。将来的には、今回の研究のように、それらのデータベースに構築された選択的スプライシング由来のmRNAとMicro-arrayデータを使用した解析を進めることで、限られた遺伝情報から効率よくタンパク質を作り出し、発現組織や発達段階ごとに発現を調節する選択的スプライシングのメカニズムの解明へ貢献できることが望ましいと考える。

6 謝辞

本研究を進める上で尊敬する先輩である小知和裕美氏、鷲尾尊規講師には非常に有益な助言をたくさん頂きました。この場をお借りして感謝の意を表したいと思います。そして、このような研究を行うにあたり有用な助言と最高の研究環境を与えてくださった慶應義塾大学先端生命科学研究所、冨田勝教授に厚くお礼申し上げます。

参考文献

[1] Claverie, JM. (2001); **GENE NUMBER: What If There Are Only 30,000 Human Genes?** Science 291, 1255–7.

[2] Braveley, BR. (2001); **Alternative Splicing: Increasing Diversity in the Proteomic World.** Trends Genet 17, 100–107.

[3] Mironov, AA., Fichett, J.W. and Gelfand, MS. (1999); **Frequent Alternative Splicing of Human Genes.** Genome Res 9, 1288–93.

[4] Breitbart, RE., Andreadis, A. and Badal-Ginard, B. (1987); **Alternative Splicing: A Ubiquitous Mechanism for the Generations of Multiple Protein Isoforms from Single Genes.** Rev Biochem 56, 467–95.

[5] McKeown, M. (1992); **Alternative mRNA Splicing.** Annu Rev Cell Biol 8, 133–155.

[6] Celotto, AM. and Graveley, BR. (2001); **Alternative splicing of the Drosophila Dscam pre-mRNA is both temoprally and spatially regulated.** Genetics 159, 599–608.

[7] Stamm, S., Zhu, J., Nakai, K., Stoilov, P., Stoss, O. and Zhang, MQ. (2000); **An alternative-exon database and its statistical analysis.** DNA Cell Biol 19 739–56.

[8] Chiu, IM., Touhalisky, K. and Baran, C. (2001); **Mutiple controlling mechanism of FGF1 gene expression through multiple tissue-specific promoters.** Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 70, 155–74.

[9] Mount, SM, Burks, C, Hertz, G, Stormo, GD, White, O and Fields, C. (1992); **Splicing signals in Drosophila: intron size, information content, and consensus sequences.** Nucleic Acids Res 25, 4255–62.

[10] Kochiwa, H., Suzuki, R., Washio, T., Saito, R., The RIKEN Genome Exploration Research Group Phase II Team, Bono, H., Carninci, P., Okazaki, Y., Miki, R., Hayashizaki, Y., and Tomita, M.: (2002); **Inferring alternative splicing patterns in mouse from a full-length cDNA library and micro-array data.** Genome Research, in press.

[11] Kent WJ. and Zahler AM. (2000); **Conservation, regulation, synteny, and introns in a large-scale C. briggsae-C. elegans genomic alignment.** Genome Res 10, 1115–25.

[12] Huang, X. and Madan, A.(1999); **CAP3: A DNA Sequence Assembly Program.** Genome Res 9, 868–877.

[13] Altschul, S.F., Gish, W., Miller, W., Myers, E.W. and Lipman, D.J. (1990); **Basic Local Alignment Search Tool.** J Mol Biol 215, 403–410.

[14] Florea, L., Hartzell, G., Zhang, Z., Rubin, G.M. and Miller, W. (1998); **GENOME METHODS: A Computer Program for Aligning a cDNA Sequence with a Genomic DNA Sequence.** Genome Res 8, 967–974.

[15] 小知和裕美、伊藤ひとみ. (2002); **完全長 cDNA と genomic DNA との比較による選択的スプライシングパターンの推定.** 生命と情報 8, 157–168.

[16] Zhang, MQ. (1998); **Statistical features of human exons and their flanking regions.** Hum Mol Genet 7, 919–32.

[17] Singh, R. (2002); **RNA-Protein Interactions That Regulate Pre-mRNA Splicing.** Gene Expression 10, 79–92.

[18] Lorkovic, ZJ. et al. (2000); **Pre-mRNA splicing in higher plants.** Trends in Plant Science 5, 160–167.

[19] Brown JW., et al.: (2002); **Splicing signals and factors in plant intron removal.** Biochem Soc Trans 30, 146–9.

[20] Nagaraja, S., Gooding, C., and Smith, C. (2002); **A zero-length exon associated with alternative splicing of alpha-tropomyosin.** RNA 2002, 199.

[21] Pertea, M., Lin, X. and Salzberg, L. (2001); **GeneSplicer: a new computational method for splice site prediction.** Nucleic Acids Research 29, 1185–1190.

[22] Pavy, N. el al. (1999); **Evaluation of gene prediction software using a genomic data set: application to Arabidopsis thaliana sequences.** Bioinformatics 15, 887–899.

[23] Berget, SM. (1995); **Exon recognition in vertebrate splicing.** J Biol Chem 270, 2411–4.

[24] Brett, D., Lehmann, G., Hanke, J., Bork, P. and Reich, J.G..(2000); **ESTs analysis online: WWW tools for SNP and alternative splice form detection.** Trends Genet 16, 416–8.

[25] Modrek, B., Resch, A., Grasso, C., and Lee, C. (2001); **Genome-wide detection of alternative splicing in expressed sequences of human genes.** Nucleic Acids Res 29, 2850–2859.

[26] Burke, J., Wand, H., Hide, W., and Davison, D.B. (1998); **Alternative gene form discovery and candidate gene selection from gene indexing projects.** Genome Res 8, 276–90.

選択的スプライシングにおけるラリアット分岐配列の解析

2002年11月25日　　初版発行

著者　伊藤ひとみ

監修　冨田勝

発行 慶應義塾大学　湘南藤沢学会
〒252-0816　神奈川県藤沢市遠藤5322
TEL:0466-49-3437

Printed in Japan　　印刷・製本　　ワキプリントピア

SFC-SWP 2002-S-003

■本論文は研究会において優秀と認められ、出版されたものです。