

## 論文内容の要旨

博士論文題目 The entire organization of operons on the *Bacillus subtilis* genome  
(枯草菌ゲノムにおけるオペロン構造の網羅的同定に関する研究)

氏名 小林 寛和

本研究では統計学的解析手法と情報科学的手法を用いることにより、枯草菌ゲノム上に存在するオペロン構造、つまり1分子の mRNA へとまとめて転写されるゲノム上の構造遺伝子群の予測・同定を「統合解析」、「SVM 解析」の2つの異なるアプローチを用いて行った。統合解析では、各転写因子によって制御される転写単位の同定を行った。同一鎖上の連続遺伝子群である *directon* をゲノム上から選び、各 *direction* 内の全ての遺伝子に関して生育条件の異なる枯草菌細胞から得た時系列発現プロファイルにおける遺伝子間の相関を基に統計的に有意な連続遺伝子クラスターを同定した。続いて、転写単位の先頭遺伝子を特定するために11  $\sigma$ -factor と17 転写調節因子について結合配列を全遺伝子上流から同定した。さらに、各因子破壊株の発現プロファイルから各遺伝子クラスターの中から各因子により制御される遺伝子の特定を統計解析により行った。以上の過程を組み合わせることで、各因子の制御下にある転写単位の同定を行った。さらに、同定した転写単位の中で転写単位を構成する遺伝子が重複する場合に、重複遺伝子がどの転写単位に属するかを特定するため、枯草菌以外の54種のグラム陽性細菌の相同性遺伝子について、ゲノム内における位置情報を用いて比較ゲノム解析することによってオペロン構造の同定を行い、さらにオペロン構成遺伝子の機能解析も試みた。もう一つの方法として、教師あり学習を用いる識別手法の一つであるサポートベクターマシーンを用いて、ゲノム上でオペロンを形成する遺伝子対とオペロンを形成しない境界遺伝子対の同定を行った。SVM 解析においては、*directon* 内の全隣接遺伝子対を対象として、遺伝子間距離、発現プロファイルによる発現相関、他細菌における相同遺伝子についての比較ゲノムデータ、遺伝子機能の各特徴から作成した10次元の特徴空間において遺伝子対の識別を行い、オペロンを形成する遺伝子対の同定を行った。最後に、両解析結果を比較、検討することにより信頼性の高い新規の枯草菌オペロンの特定を行うとともに枯草菌ゲノム全体におけるオペロン構造を明らかにした。

氏名	小林 寛和
----	-------

(論文審査結果の要旨)

平成 19 年 1 月 22 日に開催した公聴会の結果を参考に、平成 20 年 2 月 18 日に本博士論文の審査を実施した。以下に述べる通り、本博士論文は、本学位申請者が、独立した研究者としてバイオインフォマティクスを中心とした分野で研究開発活動を続けていくために必要な素養を備えていることを示すものである。

小林寛和は、本博士論文「枯草菌ゲノムにおける転写単位の編成に関する研究」において、ゲノム全体の遺伝子の発現プロファイルデータ、ゲノム上における遺伝子の隣接関係および分子生物学的な機能情報を統合的に評価し転写単位を予測する方法を確立した。また、確立した方法を枯草菌ゲノムの転写単位構造の特徴づけることに成功した。適用した方法は、遺伝子発現のメカニズムを考慮して、[1] 調節蛋白質の DNA 結合領域を予測し、さらに隣接遺伝子間の発現相関の統計処理による推定法、[2] 転写単位内の遺伝子間と転写単位間の遺伝子間の相関、遺伝子間距離、機能類似性を因子としたサポートベクトルマシンによる推定法の二つの方法を相補的に用いることにより枯草菌ゲノム全体における転写単位を推定した。また、シグマファクターを含む 28 種の転写因子による発現制御下にある遺伝子を予測し、これらの転写因子の発現制御上の特徴を明らかにした。

本論文において提案された転写単位予測は、ゲノム配列が決定されてかつ発現プロファイル解析が進んでいる細菌に適用可能であり、かつ新規性もあって、情報科学とバイオインフォマティクスの境界領域の発展に貢献するものである。

よって、本論文は、博士(工学)の学位論文としての価値があるものと認める。