

## 論文内容の要旨

申請者氏名 児 玉 悠 一

真核生物の核内で DNA はヒストンに巻きついたヌクレオソーム構造をとり、それがさらに折りたたまれ高度に凝集したクロマチン構造を形成している。転写は DNA と転写因子間の相互作用のみならず、この相互作用に影響するクロマチン構造によっても制御されている。本論文では、植物におけるクロマチン構造と転写の関係を解明するため、シロイヌナズナにおけるクロマチン構造の凝集度、ヌクレオソームのポジショニング、およびヒストンの修飾状態を種々の遺伝子領域で解析した結果を述べる。

クロマチン構造の凝集度と遺伝子発現との関係の概要を、シロイヌナズナ第 5 番染色体の右腕上の、発現レベルの異なる 30 遺伝子を含む 80 kbp のゲノム領域、ヘテロクロマチン様の構造により抑制されていると考えられていた遺伝子、およびセントロメアとテロメア近傍に存在する遺伝子について、DNase I に対する感受性により、500 bp の解像度で解析した結果、クロマチン構造の凝集度は解析した全ての領域でほぼ同様であり、クロマチンの凝集度と遺伝子発現レベルとの相関は認められなかった。

しかし、興味深いことに殆どの遺伝子の 5' と 3' 側に局所的にオープンなクロマチン構造に対応する DNase I 高感受性部位 (DNase I HS) が存在していた。発現解析が進んでいる複数の遺伝子について調べた結果、DNase I HS はプロモーター内のシス配列近傍に遺伝子発現が不活性な状態でもすでに存在していた。熱誘導性の遺伝子の転写活性化に伴い、この DNase I HS はシス配列とその近傍の TATA ボックスにまで広がった。これに加え、ヒストンのアセチル化が消失し、転写活性化因子が新たに DNase I 感受性になったシス配列に結合していた。以上の結果から、DNase I HS は転写活性化因子やクロマチンリモデリング因子が結合可能な領域を提供することで、クロマチンの高次構造を変化させることなく転写活性化を可能にしていると結論した。

一方、組織特異的な発現を示す複数の遺伝子を解析したところ、DNase I HS はコンピテントな (発現している、もしくは誘導可能な) 遺伝子のプロモーターには存在していたが、インコンピテントな (発現しておらず、かつ誘導されない) 遺伝子のプロモーターにはなかった。この結果は、インコンピテントな遺伝子のプロモーターではヌクレオソームがランダムにポジショニングしており、転写活性化因子のプロモーターへの結合を妨げていると考えられた。

以上、シロイヌナズナにおいては遺伝子座全体に渡る高次クロマチン構造の変化ではなく、プロモーター周辺の局所的なヌクレオソームのポジショニングやヒストンの修飾状態の変化により転写が制御されていると結論した。

## 論文審査結果の要旨

申請者氏名 児 玉 悠 一

本論文は、シロイヌナズナにおけるクロマチン構造と転写の関係を、クロマチン構造の凝集度、ヌクレオソームのポジショニング、およびヒストンの修飾状態について、種々の遺伝子領域で解析した結果を述べている。

1) シロイヌナズナ第5番染色体の右腕上の、種々発現レベルを示す30遺伝子を含む80 kbのゲノム領域、ヘテロクロマチン様の構造により抑制されていると思われる遺伝子、セントロメアとテロメア近傍に存在する遺伝子について、DNase Iに対する感受性により、クロマチン構造の凝集度を500 bpの解像度で解析した結果、全体的なクロマチン構造の凝集度は解析したすべての領域においてほぼ同様であり、クロマチン構造の凝集度と遺伝子発現レベルとの相関は認められなかったと結論している。

2) しかし、ほとんどの遺伝子の5'と3'側にDNase I高感受性部位(DNase I HS)を見出している。詳細な発現解析が行われている遺伝子について、DNase I HSはプロモーター内のシス配列近傍に遺伝子発現が不活性な状態でもすでに存在することを示した。熱誘導性の遺伝子は、転写活性化に伴い、DNase I HSはシス配列とその近傍のTATAボックスにまで拡大した。そして、ヒストンのアセチル化が消失し、転写活性化因子が新たにDNase I感受性になったシス配列に結合していた。以上の結果から、DNase I HSは転写活性化因子やクロマチンリモデリング因子が結合可能な領域を提供することで、クロマチンの高次構造を変化させることなく転写活性化を可能にしていると結論している。

3) 組織特異的な発現を示す複数の遺伝子を解析し、DNase I HSはコンピテントな(発現している、もしくは誘導可能な)遺伝子のプロモーターには存在するが、インコンピテントな(発現しておらず、かつ誘導されない)遺伝子のプロモーターにはなく、インコンピテントな遺伝子のプロモーターではヌクレオソームがランダムにポジショニングしており、転写活性化因子のプロモーターへの結合を妨げていることを明らかにしている。

以上のように、本論文は、シロイヌナズナにおいては遺伝子座全体に渡る高次クロマチン構造の変化ではなく、プロモーター周辺の局所的なヌクレオソームのポジショニングやヒストンの修飾状態の変化により転写が制御されていることを、初めて明らかにしたもので、学術上貢献するところが大きい。よって審査委員一同は、本論文が博士(バイオサイエンス)の学位論文として価値あるものと認めた。