

Regional DNA methylation differences between humans and chimpanzees are associated with genetic changes, transcriptional divergence and disease genes

福田, 溪

<https://hdl.handle.net/2324/1500588>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



(別紙様式 2)

氏 名	福田 溪			
論 文 名	Regional DNA methylation differences between humans and chimpanzees are associated with genetic changes, transcriptional divergence and disease genes			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	中島 欽一
	副 査	九州大学	教授	中別府 雄作
	副 査	九州大学	教授	續 輝久

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

進化における表現型の変化には遺伝子発現変化が重要な役割を果たすと考えられている。また、生物種間における遺伝子発現の違いは、転写制御領域の塩基配列の違いだけでなく、近年では DNA メチル化やヒストン修飾といったエピジェネティック修飾の違いに大きく影響を受けることが明らかになってきた。この研究において、申請者は、進化におけるエピジェネティックな修飾の役割を明らかにするために、ヒトとチンパンジーの末梢血白血球における 21 番及び 22 番染色体の DNA メチル化状態を網羅的に比較し、種間で DNA メチル化が異なる領域 (S-DMR: species-specific differentially methylated region) を同定した。これらの S-DMR は種間のプロモーター活性や選択的スプライシングパターンと相関することが分かった。さらに S-DMR の中には、アルツハイマー病や糖尿病、ガンのような疾患関連遺伝子が含まれていた。他の類人猿 (ゴリラ、オラウータン) を含め DNA メチル化状態と塩基配列の比較を行ったところ、S-DMR の形成には塩基配列の変化が寄与する可能性が示唆された。このような塩基配列の変化には、DNA 結合因子であり遺伝子発現のインシュレーターとしても知られる CTCF の結合配列や、マイクロサテライトリピートにおける CpG 密度の変化が含まれていた。

これらの結果は、類人猿の進化過程における DNA メチル化状態の変化が微小な塩基配列の変化によって生じ、遺伝子発現やその表現型の多様性に寄与していることを示しており、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験では、まず、論文の研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及び関連事項について種々の質問が成されたが、それに対しいずれも概ね適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。