

論文内容の要旨

博士論文題目：全ゲノム配列の比較解析からみた微生物ゲノムの進化
Evolutionary features of microbial genomes as revealed by
comparative analysis of complete genome sequences

氏名 伊藤 剛

1995年にインフルエンザ菌の全ゲノム配列決定が完了して以来、およそ20の生物種において完全長ゲノムが決定されている。現在、50以上の種でゲノム計画が進行していると言われ、その大半は微生物である。これら完全長ゲノムを比較することによって、微生物ゲノムの進化の過程やその特徴を明らかにすることができる。この目的のため、私は主に以下の二つの研究を行った。

(1) まず第一に私は、日本の大腸菌ゲノム計画の一員として配列決定を行い、類似性検索や遺伝子予測などの情報解析を行った。その結果、約80%のORFがデータベース中のアミノ酸配列に対して類似性を示すことを発見した。この日本のゲノム計画は大腸菌K-12株 W3110の配列決定を1997年に完了し、また、ほぼ同時期にアメリカにおいて、K-12株 MG1655の全ゲノム配列が決定されている。私はこれら約40年前に分岐した二つのゲノムの塩基配列を2 Mbに渡って直接比較し、大腸菌における塩基変化速度の算出を試みたところ、塩基部位及び年当たりおよそ 10^{-7} もしくはそれ以下と見積もられた。私はさらに大腸菌と赤痢菌の部分的なゲノム配列比較を行い、その塩基変化速度が大腸菌間での速度と一致すること、さらには哺乳動物と同じくらい遅い可能性があることを確認した。また、大腸菌間の比較によって、挿入配列 (IS) が高頻度で転位しており、進化の過程でゲノム再編成に重要な役割を果たすことが示唆された。

(2) 次に私は、微生物ゲノムが進化的にその構造を安定に保持しうるかどうかを検討するために、真正細菌及び古細菌ゲノムの大規模比較を行った。その結果、ゲノム中の遺伝子の相対的な位置関係は進化の過程で一般的に保存されていないことを発見した。また、近縁種である大腸菌とインフルエンザ菌のゲノム長の差はインフルエンザ菌におけるゲノム縮小によるものであることが示唆された。さらに私は、ゲノム構造の不安定性が、機能的に関連し合った遺伝子の集合体であるオペロン内部にまで及ぶ可能性を検討した。具体的には、大腸菌と枯草菌の既知のオペロンにおける遺伝子の並びが、完全長ゲノム配列が決定されている他の微生物において保存されているかどうかを調べた。一般的には、複数の構造遺伝子を含むオペロンは細菌ゲノムにおいて重要な制御単位であるが故に、高度に保存されていることが期待された。しかし予想に反し、多くの場合において長い進化の過程では頻繁に構造上の変化を受けていることが明らかになった。この結果から、たとえオペロン内部であっても遺伝子の位置の変化は、長期の進化においては微生物の生存に対してほぼ中立であることが示唆された。さらに私は、構造の不安定さの程度はISのゲノム中での頻度と相関関係があることを統計的に証明し、また、ゲノム構造の不安定さがG-C偏差のような塩基の偏りの形成にも影響をおよぼすことを発見した。よって、微生物におけるゲノム構造の進化的な不安定さはゲノムが本来もっている内在的性質であり、進化の過程で重要な役割を果たすと結論付けることができた。

氏名	伊藤 剛
----	------

論文審査結果の要旨

伊藤 剛君の博士論文は1)大腸菌ゲノムプロジェクトにおけるorf予測等の情報学的解析、2)大腸菌サブストレイン間の比較、3)微生物ゲノム間の比較から構成されている。1)においては、日本で決定された約2 Mbの配列の解析方法の確立を行い、新規遺伝子等の整理、解析を行ってきた。共著の論文を4報発表している。2)に関しては、日本で決定されたW3110株とアメリカにおいて決定されたMG1655株との比較を行い、これらの株が分かれてからの変異速度の計算を行っている。比較に関する論文は投稿中である。3)は、全ゲノム配列が明らかにされている大腸菌、枯草菌、古細菌よりortholog関係にあるorfの同定を行い、それらのゲノム上での位置関係の比較よりゲノムの可塑性を示した。さらに、大腸菌および枯草菌の既知のオペロンを整理し、オペロンの保存性に関する定量的な解析を行った。その結果、これまで考えられてきたオペロンの保存性においても進化においては中立である可能性を示唆したものとなっている。オペロンの保存性とISの数との相関から議論を行った。オペロンの保存性に関する論文は現在、印刷中となっている。

ゲノムプロジェクトにおける情報学的な解析の手法確立とプロジェクト推進において重要な役割を演じ、2年間における大腸菌ゲノムプロジェクトを成功に結び付けることが出来た原動力の一つとなっている。大腸菌サブストレイン間の比較から、塩基置換の速度の見積もりから、哺乳動物における変異速度と同等の変異率が示された。しかし、両株のISの転移から進化の過程でのISの重要性を示唆したものとなり、その後の解析のベースを作ったものとなっている。最後に微生物ゲノム間の比較を、ortholog関係にある遺伝子群のゲノム上での位置関係、およびオペロンを構成する遺伝子群の種による保存性の定量的解析からゲノムの可塑性導き出した。また、その保存性とISの数との相関から、現段階では原因か結果かを見極めることはできないが、保存性の低い種においてISが多いことを発見している。これまでのオペロンの概念に一つの問題提起を行ったものとなっている。

以上の結論を導き出した、伊藤君の博士論文は、審査委員一同、博士の学位に相当するものと判断し、合格と判定した。