

氏 名 三代 剛  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 甲第313号  
学位授与年月日 平成21年7月1日  
審査委員 主査 教授 松本 健一  
副査 教授 本間 良夫  
副査 教授 益田 順一

### 論文審査の結果の要旨

クロマチンインスレーターは、独立に制御される隣接した染色体ドメインの間にある境界配列であり、位置依存的にエンハンサー遮断効果を呈するユニークな特色をもっている。最近、細胞分裂時の姉妹染色分体の接着に関わるコヒーシン複合体が、インスレーションに必要なジンクフィンガー型タンパク質である CCCTC 結合因子 (CTCF) と協働して、クロマチン境界の形成と遺伝子発現の制御に関わることが明らかとなり、インスレーター結合タンパク質として注目されている。ヒト染色体 11q23.3 に位置する APOA1/C3/A4/A5 遺伝子クラスターは、肝臓や小腸に高く発現し、血中脂質の輸送と代謝の恒常性に重要な役割を果たしている遺伝子領域である。本研究では、約 135kb にも及ぶ広範囲に存在する APOA1/C3/A4/A5 遺伝子クラスターの遺伝子発現を、斬新な研究手法により 3 次元クロマチン構造レベルで明らかにしたものである。具体的には、クロマチン免疫沈降法-タイリングアレイ解析によって、新規に CTCF およびコヒーシンの結合部位 (インスレーター領域) を同定し、APO 遺伝子クラスターの発現、転写因子の結合状態を解析した。また、3C (chromosome conformation capture) アッセイ法により、APO 遺伝子クラスター領域において、インスレーター間の相互作用によって、2つのクロマチンループが形成されることを見だし、APOC3 エンハンサーと APOA1/C3/A4/A5 のプロモーターが空間的に協働することを明らかにした。さらには、この高次構造が各 APO 遺伝子の発現維持に不可欠であることを証明した。本研究成果は、医学的知見からも、「生活習慣病 (メタボリックシンドローム) のエビジェネティクス」という、新たな研究分野を開くものであり、非常にレベルの高い研究である。