

## 学位論文内容の要旨

本論文の内容は以下の通りである。

第1章では、3'非翻訳領域(3'UTR)に多様性をもたらす選択的ポリアデニル化について、選択的ポリアデニル化と micro interference RNA (miRNA)による発現制御との関連を検討するために、ギャップ結合の構成タンパクであるコネキシンをモデルに、コネキシン 36, 43, 45 を標的とする miRNA の予測を試みた。その結果、中枢神経における細胞種特異的なコネキシンの発現制御に miRNA が関与している可能性が明らかになった。すなわち、選択的ポリアデニル化による 3'UTR の多様性が、従来考えられてきた mRNA の安定性や翻訳効率に影響を与えるだけでなく、miRNA による遺伝子抑制に直接関与することが示唆された。

第2章では、選択的ポリアデニル化について解析するため、改変ESTクラスタリング法を用いて、ヒトゲノム中に存在する代表的なPASであるAAUAAAと11個の1塩基 p 置換体について同定を行い、大規模なPASデータベースを構築した。その結果、AAUAAAの出現頻度は従来の報告よりかなり低く、ポリアデニル化における1塩基置換体PASの重要性が示唆された。35.5%のヒト遺伝子に2-9個のpoly(A) 部位が見出された。各poly(A)部位間の平均距離は959塩基、最大距離は19.6キロ塩基もの範囲にわたっており、選択的ポリアデニル化のもたらす3'UTRの多様性が定量的に裏付けられた。さらに、これまで同定されていない、未知のPASの存在が示唆された。

第3章では、遺伝子配列中にランダムに出現する偽のPASと真のPASを高精度に判別するため、ファジイロジックに基づく新しいPAS予測アルゴリズム、PolyFを開発した。PolyFはメンバーシップ関数とファジイ演算に基づいて推論を行う、知識ベースのPAS予測アルゴリズムで、従来の機械学習型PAS予測アルゴリズムとの比較において、優秀な予測性能を示した。さらに、PolyFは従来のPAS予測アルゴリズムが予測できなかった1塩基置換体も、精度良く予測できることを初めて示した。ファジイロジックを応用した本アルゴリズムは、従来の機械型学習に基づくアルゴリズムには無い利点を備えており、PAS予測においても優れていることが明らかになった。

本論文はこれらの結果について、記述するものである。

## 論文審査結果の要旨

本論文は、バイオインフォマティクスに基づいた真核細胞における選択的ポリアデニル化機構の解析とポリアデニル化シグナルの高精度予測に関し検討を行ったものである。

まず選択的ポリアデニル化と micro interference RNA (miRNA)による発現制御との関連を検討するために、ギャップ結合の構成タンパクであるコネキシンをモデルに、コネキシン 36, 43, 45 を標的とする miRNA の予測を試み、中枢神経における細胞種特異的なコネキシンの発現制御に miRNA が関与している可能性を明らかにした。

次に選択的ポリアデニル化機構について解析するため、改変ESTクラスタリング法を用いて、ヒトゲノム中に存在する代表的なポリアデニル化シグナル (PAS) であるAAUAAAと11個の1塩基 p 置換体について同定を行い、大規模なPASデータベースを構築した。その結果、AAUAAAの出現頻度は従来の報告よりかなり低く、ポリアデニル化における1塩基置換体PASの重要性を示し、さらにこれまで同定されていない未知のPASの存在を示唆した。

更に遺伝子配列中にランダムに出現する偽のPASと真のPASを高精度に判別するため、ファジイロジックに基づく新しいPAS予測アルゴリズムPolyFを開発し、優秀な予測性能を示すとともに、従来のPAS予測アルゴリズムが予測できなかった1塩基置換体も、精度良く予測できることを初めて示した。

これらの結果は独創性が高く、当該分野の発展に大きく寄与するものであり、北見工業大学博士(工学)の学位を授与される資格があることを審査委員会は認めた。