

## 学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第 74 号	氏 名	高澤 健
審 査 委 員		主 査 氏 名	村 上 昇
		副 査 氏 名	剣 持 直 哉
		副 査 氏 名	片 山 稔 郎
[論文題名]			
<p>DNA hypermethylation enhanced telomerase reverse transcriptase expression in human-induced pluripotent stem cells ヒト iPS 細胞におけるテロメラーゼ逆転写酵素 (<i>TERT</i>) の遺伝子発現は DNA の高メチル化によって促進される</p>			
[要 旨]			
<p>体細胞から iPS 細胞へのリプログラミングでは幾つかの幹細胞マーカー遺伝子の発現が誘導される。体細胞では、これらの遺伝子のプロモーター領域は高メチル化されて発現が抑制されており、一方で、iPS 細胞では低メチル化されて発現が誘導される。しかし、テロメラーゼ逆転写酵素 (<i>TERT</i>) に関するメチル化制御機構についてはほとんど不明である。そこで、本博士論文では、<i>TERT</i> のメチル化制御機構について検討している。</p> <p>論文の中で、特に興味深い新知見として、<i>TERT</i> 遺伝子の CpG island は <i>TERT</i> 遺伝子発現と関係無く常に低メチル化状態にあり、そのさらに上流に高メチル化された <i>TERT</i>-DMR 領域が存在することを発見したことが挙げられる。また、DNA メチル化阻害実験やメチル化プロモーターアッセイ実験などから、この <i>TERT</i>-DMR の脱メチル化はこの <i>TERT</i> 遺伝子発現を抑制し、一方でこの <i>TERT</i>-DMR のメチル化は転写活性を亢進したことから、この <i>TERT</i>-DMR 領域の高メチル化が <i>TERT</i> 遺伝子発現の維持に重要であることを証明している点も高く評価される。論文の筆者等は、さらに <i>TERT</i>-DMR 領域の高メチル化を介した遺伝子発現制御機構を検討し、核ラミニン B1 との結合やヒストン修飾/クロマチン構造への影響などを調べ、興味深い結果を得ている。</p> <p>以上の様に、提出された博士論文は、これまでの常識を一部覆す様な新たな提示もなされており、審査委員 3 名は、この論文が博士論文として相応しいと判定した。</p>			