

氏名	池田 雅志
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博甲第5336号
学位授与の日付	平成28年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科 機能分子化学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	癌関連遺伝子の同定のための計算手法の確立
論文審査委員	教授 妹尾 昌治 教授 徳光 浩 教授 大槻 高史

学位論文内容の要旨

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) の発症・増殖・転移の機構の解明は、将来の治療法確立のために必要不可欠である。数千の遺伝子の中から疾患に深く関わる遺伝子を同定するため、我々はマイクロアレイの膨大な情報の解析に、情報高次元の複雑なデータを低次元の簡明なデータへと簡約し視覚的に表現できるクラスタリング手法である自己組織化マップ (SOM) を応用してきた。この研究では、乳癌で発現する遺伝子発現データが球面自己組織化マップ (sSOM) 上で視覚的に示された。乳癌のサブタイプに関連するエストロゲン受容体 (ER) とヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) に逆相関する遺伝子として、転写因子 MYBL1 が sSOM によって示された。MYBL1 は Wnt/ β -catenin シグナルを含む細胞増殖関連遺伝子や癌幹細胞関連遺伝子 CD44 と相関しており、TNBC の増殖に関与していることが示唆される。

次に我々は、マイクロアレイ情報から 2 つのサンプル群を識別するのに有用な遺伝子の組み合わせを見出す手法を検討した。疾患と正常を見分けるための遺伝子を見出すことは、正確な診断と将来的な副作用の少ない治療法の開発に必要不可欠である。この研究では、癌組織と正常組織を高精度に識別するための遺伝子セットを同定するため、マイクロアレイで計測された遺伝子のうち、2 つの遺伝子からなる組み合わせすべてを網羅し、それら 2 つ遺伝子の発現量で表される空間上で癌と正常の各サンプル群がはっきりと識別できるかどうかを検討した。数百万種に及ぶ遺伝子セットのうちトレーニングセットのサンプルで癌と正常を識別できた遺伝子セットは、テストセットでも同様の識別に成功し、また識別基準を各遺伝子の発現量をパラメータとしそれぞれに重み係数を持つ 1 次式で表現した。疾患を高精度で識別できる遺伝子のセットをマイクロアレイから同定するこのような手法は、複数の遺伝子を標的とする将来の治療法を実現化するうえで極めて必要不可欠なものとなる。

論文審査結果の要旨

乳癌のサブタイプの 1 つであり悪性度・再発率が高く既存の標的療法に応答しないトリプルネガティブ乳癌 (TNBC) について、その発症・増殖・転移の機構を解明することは、将来の治療法確立のために必要不可欠であり、一つ的手段として数千の遺伝子の中から疾患に深く関わる遺伝子を同定するためにマイクロアレイから得られる情報を効果的に解析することが求められる。そこで、本論文では、マイクロアレイの膨大な情報の解析に、情報高次元の複雑なデータを低次元の簡明なデータへと簡約し視覚的に表現できるクラスタリング手法である自己組織化マップ (SOM) を応用して、乳癌のサブタイプに関連するエストロゲン受容体 (ER) とヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) に逆相関する仮想的な遺伝子"triple-negativity"とマイクロアレイで計測された遺伝子群の関連性を球面自己組織化マップ (sSOM) 上で視覚化し、それらの位置関係から TNBC 特異的な遺伝子の候補として転写因子 MYBL1 を抽出した。乳癌における MYBL1 の発現パターンは Wnt/ β -catenin シグナルを含む細胞増殖関連遺伝子や癌幹細胞関連遺伝子 CD44 と相関していること、およびこれらが TNBC の細胞増殖に関与していることを示した。さらに、この手法を発展させ、マイクロアレイ情報から疾患と正常を識別するために利用できる遺伝子の組み合わせを見出す手法を検討している。考えうる全ての遺伝子の組み合わせを精査し IL6 と GDF10 の遺伝子発現を比較することで、ER⁺/HER2⁺、ER⁺/HER2⁻、ER⁻/HER2⁺、ER⁻/HER2⁻ の 4 種類のサブタイプの乳癌のすべてを、正常乳腺組織と識別できることを示し、癌の複数のサブタイプを病理判定以外の方法で推定する可能性を示した。また、原発巣が不明な癌などに対処するために、トレーニングセットのサンプルで癌と正常を識別できた遺伝子セットは、テストセットでも同様の識別が行えることを確認している。以上より、マイクロアレイ解析から新しい癌の診断マーカーの探索などに活用できる計算手法を提案することができたと考えられる。マイクロアレイから得られる大量の遺伝子発現データから特定の遺伝子の組み合わせを探索して新しい診断や治療に結びつけることができるものとして有望であると認め、審査委員の全員が本論文を学位にふさわしい論文であると評価した。