

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 堤 修 一

本研究は細胞内の転写産物(mRNA)の発現を網羅的に測定する技術である、マイクロアレイ法を用いて、腫瘍組織の持つ分子生物学的な特徴を明らかにし、マイクロアレイ法の結果のみから腫瘍を判定しようと試みたものである。ヒトの肝細胞癌、肝芽腫、非癌肝組織、白血病細胞株から約1万ないしは約7000遺伝子の mRNA の相対量を網羅的に測定(遺伝子発現プロファイル)し、以下の結果を得ている。

1. 等量ずつ混合された転写産物(トータル RNA)と各検体のトータル RNA を共にマイクロアレイ法の一つである GeneChip 法で解析した。解析結果から約1万のプローブ中、発現値が十分な値を示す約4000のプローブでは、遺伝子の発現に線形性をもって測定値が得られることが示唆された。また、信頼性をもつ測定値の範囲を示した。
2. 正常肝、肝炎、肝硬変、肝細胞癌、および肝芽腫から得られた遺伝子発現プロファイルをその類似性から比較し、検体の類似度に応じて樹形図を示した。腫瘍部と非腫瘍部で全く異なる遺伝子発現パターンを示していることが示唆された。肝芽腫の2つのタイプ(pure fetal type, embryonal type)では組織型に応じて2つのグループにそれぞれ分類された。一方で、肝細胞癌の遺伝子発現プロファイルは低分化型では同じグループになるものの、他の分化型と遺伝子発現プロファイルとは一致せず、腫瘍の持つ多面性を示すものであった。
3. 16例の肝炎、肝硬変組織における遺伝子発現プロファイルの類似性に応じた樹形図では、大きく2つのグループに分かれることが示された。一方のグループではB型肝炎ウイルス(HBV)感染が8例中7例を占め、もう一方ではC型肝炎ウイルス感染が8例中7例であり、ウイルス

感染による変化が多数の遺伝子群で起こっていることが示された。各群内で変動が少なく、かつ2つの群間で発現の異なる遺伝子を計算し(Neighborhood Analysis)、群に特異的に発現している遺伝子を抽出した。HCV感染肝組織群とHBV感染肝組織群で、前者に高く後者に低い発現の遺伝子群40個の中で12までがインターフェロン関連の遺伝子であり、インターフェロンとHCVでの関連性を示唆する結果であった。

4. 急性骨髄性白血病(AML)と急性リンパ球性白血病(ALL)の39の遺伝子発現プロファイルからNeighborhood Analysisを用いて、各群に特異的に発現している遺伝子を選択した。その遺伝子群を用いて、未知のサンプルとしたALL細胞株の判定を行った。重みつき投票法では5例中4例を正確に判定することができた。

以上、本論文はマイクロアレイ法の一つを用いて多数・多種の検体における遺伝子発現を網羅的に測定した結果の解析から、肝組織、肝細胞癌、肝芽腫の遺伝子発現パターンの特徴や同群に特異的に発現する遺伝子を示した。また、遺伝子発現プロファイルのみの情報から腫瘍を判定できる可能性を示した。本研究において行われた腫瘍の網羅的遺伝子発現データは未知に等しく、解析法においても腫瘍内で起きている様々な変化を解明するために重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。