

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 中津 則之

---

現在、がんは主要な死因の一つであり、克服すべき疾患の一つとなっている。がんの治療法として抗がん剤を用いた化学療法は非常に重要であり、外科的療法により治療できない進行したがんの治療などにさらに重要性を増すと考えられている。抗がん剤は患者に対する感受性が著しく異なるという特徴をもつ。その理由として、がんの多様性・その個体における薬物の代謝の多様性・薬剤への応答に関する多様性などがあげられるが、これらには非常に多くの遺伝子が複雑に関与していると考えられている。このような理由から、抗がん剤の感受性を予測するのは難しいのが現状であり、古典的な診断法に加えて分子生物学的な知識や DNA microarray、single nucleotide polymorphism (SNP) などの遺伝子情報を用いて診断を行うことで抗がん剤の感受性の予測を行い、抗がん剤の選択を行う試みがなされている。抗がん剤の感受性を予測するために、抗がん剤感受性に関連する遺伝子群を明らかにすることが望まれている。本論文は抗がん剤感受性に関連する遺伝子を同定するために包括的な遺伝子発現解析、バイオインフォマティクス的手法を用いた抗がん剤感受性関連遺伝子群の予測、およびその検証に関して解析した結果を述べ、実際にこの方法が有用であることを述べている。

まず、乳がん10系、肝がん12系、胃がん20系、計42系のヒトがん由来培養細胞株を用い、cDNA array によって包括的に3537遺伝子の発現を解析し、遺伝子発現データベースの構築を行った。この遺伝子発現により培養細胞株を階層的クラスタリングによって分類した結果、臓器別に分類された。これにより、遺伝子発現という点からみると少なくとも本研究で用いた細胞株は由来臓器の特徴を保持していると示唆され、以後の実験において細胞株をがんのモデルとして用いることができると考えられた。

つぎに、遺伝子発現データベースと既存の薬剤感受性データベースをバイオインフォマティクス的手法により解析し、抗がん剤感受性関連遺伝子群の予測を行った。解析はピアソンの相関係数を用いて行い、マイトマイシンC (MMC) に関して感受性候補遺伝子 ZFM1, EMS1, JUN、耐性候補遺伝子 PET112, DVL2 などが抽出された。このような解析を63抗がん剤に対して行い、それぞれの抗がん剤に関して感受性候補遺伝子・耐性候補遺伝子を抽出した。また、同じ臓器由来の細胞株を用いて臓器別に相関解析を行った。その結果、乳がん細胞株において MMC 感受性候補遺伝子 HSPA1A や耐性候補遺伝子 IL18 など42系の解析では予測されなかった遺伝子が新たに抽出された。胃がんにおいて微小管の重合促進を作用機序とする paclitaxel に関して臓器別解析を行ったところ、感受性候補遺伝子、上位20遺伝子のうち14遺伝子が42系の解析では予測されず、臓器別解析によってはじめて抽出された。これらのことより臓器別解析の必要性が示唆された。

最後に、抗がん剤感受性関連群の予測に対して検証実験を行った。予測された抗がん剤感受性に関連する遺伝子を HT1080 細胞に導入し、実際に感受性が変化するか検証を行っ

た。既知の MMC 感受性遺伝子 NQO1 の導入により、MMC の感受性変化を検出できたことから検証系の確立が確認できた。このような検証系により、抗がん剤感受性と関連があると予測された遺伝子のうち 19 遺伝子を検証した結果、19 遺伝子中 MMC 感受性遺伝子として予測された HSPA1A および JUN の 2 遺伝子、即ち約 10% において感受性の変化が観察された。これらのことよりバイオインフォマティクスの解析が抗がん剤感受性と関連する遺伝子群の予測に有用であることが示された。本研究により、抗がん剤感受性の予測の道が開かれ、臨床応用の可能性が示された。

以上、本論文ではがん患者に対する抗がん剤感受性を予測するための抗がん剤感受性関連遺伝子群の予測に関する基礎研究を行い、有用な知見を供給したもので、学術上、応用上貢献するとことが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。