

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 森山 優

本研究は、肝癌培養細胞株 8 種と抗癌剤 8 種を用いて、遺伝子発現解析 (in-house cDNA マイクロアレイ) と抗癌剤感受性試験 (MTT アッセイ) を行い、肝癌における遺伝子発現と抗癌剤感受性との関連について解析したものであり、以下の結果を得ている。

1. In-house cDNA マイクロアレイを用いて、肝癌細胞株8種の遺伝子発現解析を行った。これらの細胞に抗癌剤8種を添加し、MTTアッセイにて感受性を測定、数値化した。
2. 感受性の違いから細胞株を2群に分類し、2群間で発現に差のある遺伝子を各抗癌剤につき抽出した。抽出された遺伝子のみプロファイルを用いてクラスター解析を行ったところ、全ての抗癌剤において2群の明瞭な分類が可能であった。抽出された遺伝子には代謝に関連のあるものが多く含まれていた。抗癌剤添加前の遺伝子発現プロファイルから、抗癌剤添加後の感受性を分類できることが示され、感受性予測のひとつのモデルとなりうると考えられた。
3. 相関ネットワーク解析により、感受性と関連する可能性のある遺伝子を抽出しネットワーク図として視覚化した。抽出された遺伝子には輸送に関連のあるものが多く含まれていた。これらはほとんどが感受性と負の相関係数を示しており、クラスター解析のみでは相関の検出が困難なものであった。

以上、本研究は、肝癌細胞株を用いて、マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイルから感受性を予測するモデルの可能性を示したこと、および遺伝子発現と感受性の関連について、複数の解析手法を併用して情報を抽出し視覚化し得たことから、学位の授与に値すると考えられる。

尚、審査会時点から、論文の内容中、以下の点が改訂された。

1. マイクロアレイ解析につき、マイクロアレイの作成方法及び発現解析実験の詳細を、手順に沿って記載した。また、正常肝組織由来の RNA を対照として用いた点につき記載を加えた。
2. MTT アッセイにつき、原理、方法等を詳細に記載した。感受性試験の結果についての図表を追加し、感受性の差で 2 群に分類した際の増殖抑制濃度の差につき言及した。また、抗癌剤の生理的血中濃度との比較についての記載を加えた。
3. 抽出された遺伝子の考察において、断定的な表現を改め、関連が推測されるという趣旨の表現に変更した。また、「関連」、「相関」といった用語の使用につき統一を図った。
4. 図表中の、文字、記号が細かく判読困難な部分につき修正し、フォントについても統一した。