

[別紙 1]

論文内容の要旨

論文題目 肺癌細胞におけるゲノムおよびトランスクリプトーム解析

指導教官 深山正久 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 12 年 4 月入学

医学博士課程

病因・病理専攻

氏名 石川 俊平

要約

染色体の増加、欠失、遺伝子増幅などは癌で通常見られるゲノムの量的異常であり、癌の発生臓器、組織型によって特異的に、高頻度に出現する染色体上の場所がある。近年 microarray の発達によって遺伝子発現を網羅的に解析することが可能となってきた。しかしながら網羅的かつ高解像度に上記ゲノムの量的異常を見る手法はいまだ開発されていない。一方で、こうしたゲノムの量的異常が、遺伝子発現にどの程度影響するのかということに関しても、ほとんど知見は得られていない。そこでゲノムの染色体の増加、欠失といった量的異常と、遺伝子発現変化の相関を調べるために、同一検体を用いて、conventional CGH(Comparative genomic hybridization)および CGH array によるゲノムの量的解析と、oligonucleotide microarray による発現解析を行った。両者の相関は、個々の遺伝子のレベルではかなりばらつきが見られたが、領域全体としてみるとある程度の相関が見られた。そこで染色体領域内での遺伝子発現の増減を統計学的に判定して、ゲノムの量的異常を推定する EIM(Expression Imbalance Map)というアルゴリズムを開発した。EIM による評価は、CGH もしくは CGH array

の結果とよく一致していた。EIMは従来のCGH法に比べて高い解像度を持ち、現行のCGH arrayに比べ網羅性が高い。さらに、この手法のメリットとしては発現を直接見ている為、異常領域の発現値を調べることによりメチル化による不活化等、ゲノムの量的異常に現れない変化も同定可能である。これを利用して、ゲノムの広い欠失領域の中に隠された責任遺伝子が同定可能であり、通常のゲノム解析以上の情報が得られる。以上の手法により、既知の、もしくは新規の癌原因遺伝子の候補を見つけることができた。