

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 石井 雅巳

本研究ではアレイ法のひとつであるオリゴヌクレオチドアレイ法の定量性を検証するために、同一の RNA 試料を用いてオリゴヌクレオチドアレイ法と SAGE 法を施行し両者の結果を比較検討している。さらにオリゴヌクレオチドアレイ法を用いて小児がんとして代表的な神経芽腫の遺伝子発現プロファイリングをいつている。これらの解析によって以下の結果を得ている。

1. 健康成人血液より分離採取した単球と GM-CSF によって誘導したマクロファージ由来の同一の RNA 試料を用いて、SAGE 法とオリゴヌクレオチドアレイ法の一つである Affymetrix 社の GeneChip を用いた解析を行った。比較検討の結果、これら二つの実験系は極めて良好な相関を示すことが判明した。血球の分化に伴う遺伝子発現量の変化率を解析する比較解析、個々の遺伝子の発現の絶対量を解析する絶対解析のいずれの解析においても二つの実験系の相関は良好であった。比較解析だけでなく個々の遺伝子の発現の絶対量を解析する絶対解析においても、オリゴヌクレオチドアレイ法は十分信頼できる解析法であることがこれらの結果から結論づけられた。

2. オリゴヌクレオチドアレイを用いて神経芽腫の遺伝子発現プロファイリングを行った。本腫瘍は主に 1 歳未満の予後良好な群と主に 1 歳以上の予後不良な群とに分けられると考えられているが、両者の区別を行うのは必ずしも容易ではない。予後良好群と不良群の神経芽腫の遺伝子発現レベルでの差を検証するために、オリゴヌクレオチドアレイを用いて両群の遺伝子発現プロファイリングを行った。両群で発現に差があった遺伝子群として MYCN、TRKA、NM23 といった今まで報告されている遺伝子以外にも HIAP1 や p19^{INK4d} といったアポトーシス、細胞周期関連の遺伝子が多数抽出された。これらの遺伝子は神経

芽腫の悪性化に関与する可能性、あるいは神経芽腫の分類や予後予測に有用である可能性が強く示唆され、将来の研究につながる有望な遺伝子群と考えられた。

以上、本論文はオリゴヌクレオチドアレイの定量性を明らかにした。また神経芽腫のプロファイリングで新規の予後予測因子の可能性を持つ遺伝子群を抽出した。本研究は当時はあまり広く認識されていなかったアレイ技術の定量性を明らかにし、その後のアレイ法の発展に貢献をなしたと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。