

審 査 の 結 果 の 要 旨

西村 信一

本研究は DNA マイクロアレイをデータ処理の観点からとらえ、DNA マイクロアレイのデータ特性の解明、および DNA マイクロアレイから得られる大量のデータからの遺伝子相互作用の探索を試みたもので、下記の結果を得ている。

【マイクロアレイシグナル解析手法の比較および QRT-PCR 法との比較】

1. 本論文で提案した数理的モデルにより、一般的に用いられることの多い 3 種のマイクロアレイシグナル処理法 (MAS5.0, RMA, MBEI) について、シグナル・ノイズ比を比較検討した結果、RMA および MBEI が MAS5.0 に比べて統計的に有意に優れていることが示された。

2. さらに、ハウスキーピング遺伝子の発現量解析により、QRT-PCR のノイズ量は DNA マイクロアレイよりも多いことが示された。

3. ベイズ統計学的手法を用いて DNA マイクロアレイと QRT-PCR 法の感度・ノイズを比較した結果、感度は DNA マイクロアレイのほうが悪れていることが示された。また、DNA マイクロアレイの感度は遺伝子発現量に依存し、RMA および MBEI をシグナル処理法として用いた場合には、QRT-PCR のシグナル・ノイズ比は DNA マイクロアレイのシグナル・ノイズ比にも劣る場合がありうることが示された。

【DNA マイクロアレイからの遺伝子相互作用の推定】

4. 数理手法として対数線形モデルを用い、これまでに提案されている手法よりも比較的少数の遺伝子で、さらに詳細な遺伝子間の相互作用に踏み込むことをめざした。これまでに提案されている高次元のネットワーク推定手法においては、条件付き独立の強い定義が用いられているが、われわれの手法では条件付き独立の弱い定義による遺伝子の相互作用が推定できることを示した。また、

IPIG 法として、ある遺伝子の発現に影響を与える遺伝子、あるいはある 2 つの遺伝子の間の関係に影響を与える第 3 の遺伝子、を導き出す手法を提案した。

5. 対数線形モデルを用いることで、他の遺伝子の発現に影響を与える遺伝子の候補を選び出した。われわれの手法により選ばれた遺伝子は、転写因子など実際に他の遺伝子の発現に影響を与える可能性を持つ遺伝子であることが示唆された。また、転写因子 2 種とハウスキープینگ遺伝子 2 種を比較した結果、本論文で注目した条件付き独立の弱い定義による関係が、転写因子のほうにより多く見られることを示した。

6. IPIG 法による 2 つの遺伝子の間の関係に影響を与える遺伝子の探索の適用例として、XBP-1 と IGHM という 2 つの遺伝子の相互関係を次々と分解することにより、相互関係に影響を与える遺伝子の候補を示した。それらの候補遺伝子は、文献的には転写修飾因子や転写因子など、実際に遺伝子相互関係に影響を与えている可能性があることが示唆された。

以上、本研究は、QRT-PCR と比較した場合の DNA マイクロアレイのデータの特性について明らかにし、また高次元の遺伝子相互作用の観点から、ある遺伝子に相互作用を及ぼす遺伝子を選び出すための新規の手法を提案している。本研究は、今後増大すると考えられる DNA マイクロアレイのデータの解析において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。