

審査の結果の要旨

氏名 小井土 大

本論文は3章からなり、第1章はミトコンドリア欠損による腫瘍増殖能の低下とHIF-1転写活性誘導能の欠如、第2章はTGF- β と低酸素ストレスによって誘導される遺伝子PMEPA1の、固形がん組織における遺伝子発現ネットワークへの関与、第3章は発現変動遺伝子ネットワーク中のハブ遺伝子検出法の開発について述べられている。

第1章では、ミトコンドリア機能と腫瘍増殖能の関連を調べた。大腸がん細胞株HT-29のヌードマウス異種移植モデルを用いた解析から、急速な腫瘍増殖にミトコンドリア機能が必要であることが明らかになった。一方、ヌードマウスに生着した、ミトコンドリアDNAを欠損したHT-29細胞（HT-29 ρ^0 細胞）からex vivo HT-29 ρ^0 細胞を樹立し、恒常的な低酸素応答の活性化に至っていたことを見出した。こうした発見から、腫瘍内ストレス環境において十分な速度を保ちつつ増殖するためには、ミトコンドリア依存的に惹起される低酸素ストレス応答が重要であると考えられた。論文提出者はhypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) 経路に着目し、HIF-1 α の安定化後に見られるHIF-1転写活性の誘導能がミトコンドリア機能に著しく依存することを明らかにした。興味深いことに、こうした知見と合致して、開発中の抗がん剤であるmetforminやarctigeninなどのミトコンドリア阻害活性を有する化合物が、HIF-1転写活性を阻害することが示された。以上より、ミトコンドリア依存的なHIF-1転写活性誘導能と腫瘍増殖能との関連を示す新知見が得られた。

第2章では、HIF-1転写活性の調節機構を解明すべく、ex vivo HT-29 ρ^0 細胞で高発現に至った遺伝子の1つ、Prostate Transmembrane Protein, Androgen Induced 1 (PMEPA1)に着目した。論文提出者は、PMEPA1が低酸素ストレス応答の正のフィードバック調節因子であり、かつTGF- β シグナル経路がその上流の制御因子であることを実験的に解明した。次に、臨床の固形がん組織中でのPMEPA1の役割を調べるために、The Cancer Genome Atlas (TCGA)からトランスクリプトームデータを取得し、PMEPA1との共発現ネットワーク解析を実施した。実験データと合致して、ほぼ全てのがん種で低酸素誘導性遺伝子やTGF- β シグナル下流の遺伝子群がPMEPA1の共発現遺伝子にエンリッチメントしていた。低酸素ストレス応答とTGF- β シグナル伝達経路が協調的に働き活性化することが知られる血管新生や上皮-間葉移行といったがん微小環境のリモデリング機構の遺伝子群も、PMEPA1の共発現遺伝子に強くエンリッチメントしていた。以上より、低酸素ストレス応答やTGF- β シグナル経路とPMEPA1が協調的に作用し、がんの悪性化に寄与していると考えられた。

第3章では、遺伝子発現制御ネットワークの構造解明と、その中で重要な制御分子の同定を目指した。特定のストレス条件下での発現変動遺伝子をトランスクリプトームデ

ータから得て、それら遺伝子群の上流・下流の関係性をデータ駆動的に再構築し、その階層的ネットワーク中のハブ遺伝子を探索するアルゴリズム **influential gene detection in perturbed transcriptome hierarchical network (InDePTH)** 法が開発された。実際、従来のトランスクリプトーム解析手法では発見困難であった、遺伝子制御ネットワーク中のハブ遺伝子の同定に成功し、さらに実験的検証からその関連が実証された。InDePTH 法により、第1章で記述したミトコンドリア機能に惹起される低酸素応答性遺伝子群に対しても、その階層的ネットワーク構造を再構築できることがわかった。以上のように、InDePTH 法は、発現変動遺伝子セットを実用的に解釈する上で、非常に有用なアプローチであることが示された。

これらの実験科学と情報科学を組み合わせ初めて得られた本成果は、今後のがん治療研究の進展に非常に有意義なものとして期待される。

なお、本論文第1章は、芳賀直実氏、古野亜紀氏、塚原里美氏、櫻井純子氏、谷優理氏、佐藤重男氏、富田章弘氏との共同研究であり、本論文第2章は、櫻井純子氏、塚原里美氏、谷優理氏、富田章弘氏との共同研究であるが、いずれも論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（医科学）の学位を授与できると認める。

以上1、949字