



TITLE:

Gene expression profiles of liver cancer cell lines reveal two hepatocyte-like and fibroblast-like clusters(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Fukuyama, Keita

CITATION:

Fukuyama, Keita. Gene expression profiles of liver cancer cell lines reveal two hepatocyte-like and fibroblast-like clusters. 京都大学, 2021, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2021-07-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k23409>

RIGHT:

京都大学	博士 (医学)	氏名	福山 啓太
論文題目	Gene expression profiles of liver cancer cell lines reveal two hepatocyte-like and fibroblast-like clusters (肝癌セルラインにおける遺伝子発現プロファイルは、肝細胞様、線維芽細胞様の2つのクラスターを明らかにする。)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】肝細胞癌は、世界で毎年70万人以上が罹患し、60万人が死に至り、腫瘍による死因の第5位となっている。癌組織から樹立されたセルラインは、その優れた特性から医学研究で多用されているが、癌セルラインで確かめられた治療薬の効果が臨床で効果を示さないことや、同じ組織由来の癌セルラインが同一の薬剤に対して異なる反応性を示すことなどから、効率的な研究のため、どの癌セルラインを選択すればよいかの基準がないことが課題であった。</p> <p>【方法】機械学習手法の一つである教師なし学習により、パブリックデータベースであるCancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) に登録された206種の消化器癌セルラインの遺伝子発現データを解析した。また、異なるデータセットを有するCatalogue Of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC)、および癌組織の遺伝子発現データを有するThe Cancer Genome Atlas (TCGA) に登録された各遺伝子発現データとの比較から、癌セルラインの性質を詳細に検証した。</p> <p>【結果】CCLEに登録されている206種の消化器癌セルラインすべてを対象に遺伝子発現に基づく解析を行なったところ、肝癌細胞として登録されている28株は2つのクラスターに分類された。また、肝癌セルラインのみでクラスタリング解析を行った場合にも、これらは同様に2群に分類されることが示され、肝癌研究において汎用されているHepG2を含む10株をクラスターA、それ以外の13株をクラスターBとした(5株はいずれにも含まれない)。さらにこの2群分類の妥当性を検討するため、COSMICに登録された肝癌セルラインの遺伝子発現データを解析したところ、上述の2群クラスター分類が再現された。クラスターA株とB株間で遺伝子発現差異解析を行なったところ、クラスターA株は、肝細胞癌に特徴的な遺伝子を多く発現し、クラスターB株は、細胞外基質形成にかかわる遺伝子の発現を特徴とすることが明らかとなった。また、クラスターA株が優位に発現する遺伝子をA群遺伝子、クラスターB株が優位に発現する遺伝子をB群遺伝子として、TCGAに登録されている肝癌の臨床組織サンプルの遺伝子発現様式をクラスタリング解析したところ、A群遺伝子を優位に発現する360症例とB群遺伝子を優位に発現する11症例に分類された。また、Gene Ontology解析では、A群遺伝子には肝細胞の特徴でもある脂質移送に関連する遺伝子が、またB群遺伝子には細胞外基質関連遺伝子が含まれることが示された。クラスターA株、クラスターB株が、どのような細胞種に類似するかを、その遺伝子発現データを用いて検討したところ、クラスターA株は肝細胞に、クラスターB株は間質細胞に類似し、またクラスターB株に最も類似するのは線維芽細胞であることが判明した。興味深いことに、CCLEに登録されている乳癌、皮膚癌、骨腫瘍の癌セルラインにおいても、線維芽細胞に類似した遺伝子発現様式を示すセルラインが存在することが示された。</p> <p>【考察】今回の研究より、肝癌細胞として樹立された肝癌セルラインには、少なくとも肝細胞様ならびに線維芽細胞様の遺伝子発現パターンを示す2種が存在することが明らかになると共に、後者は、肝癌以外の様々な癌セルラインにおいても類似したセルラインの存在が明らかとなった。パブリックデータベースを用いて癌セルラインの特性を比較するアプローチは、他の研究分野にも応用可能な魅力的なセルラインの選択戦略であると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>癌組織から樹立されたセルライン(細胞株)は医学研究で多用されているが、研究目的に応じた癌細胞株を選択するための基準がないことが課題であった。</p> <p>申請者は、機械学習手法の一つである教師なし学習により、公開データベースに登録された細胞株、臨床検体および初代培養細胞の網羅的遺伝子発現データを解析し、その特性を比較検討した。消化器癌細胞株を対象にクラスタリング解析を行い、肝癌細胞として登録されている細胞株が脂質輸送に関連する遺伝子を発現するA群、細胞外基質関連遺伝子を発現するB群の2つのクラスターに分類されることを見出した。The Cancer Genome Atlasに登録されている肝細胞癌症例も遺伝子発現パターンから2つのクラスターに分類されたが、B群に対応するものは約3%と少なかった。初代培養細胞の遺伝子発現データから、A群細胞株は肝細胞に、B群細胞株は線維芽細胞に類似することが判明した。また、皮膚癌や乳癌などの他の癌種の細胞株にも、線維芽細胞様細胞株が存在することがわかった。</p> <p>今回の研究より、肝癌細胞株には、肝細胞様ならびに線維芽細胞様の遺伝子発現パターンを示す2種が存在することが明らかになった。公開データベースを用いて癌細胞株の特性を比較するアプローチは、他の研究分野にも応用可能な細胞株の選択戦略であると考えられる。</p> <p>したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和3年5月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日以降