

氏名	梁 茵
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第6704号
学位授与の日付	2022年9月22日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Meta-Analysis-Assisted Detection of Gravity-Sensitive Genes in Human Vascular Endothelial Cells (ヒト血管内皮細胞における重力感受性遺伝子のメタ分析支援検出)
論文審査委員	教授 大橋俊孝 教授 王 英正 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

Gravity affects the function and maintenance of organs, such as bones, muscles, and the heart. We hypothesized that it is possible to identify common changes in gene expression from the DNA microarray datasets obtained under various conditions and methods. In this study, we grouped homologous genes to perform a meta-analysis of multiple vascular endothelial cell and skeletal muscle datasets. According to the t-distributed stochastic neighbor embedding (t-SNE) analysis, the changes in the gene expression pattern in vascular endothelial cells formed specific clusters. We also identified candidate genes in endothelial cells that responded to gravity. Further, we exposed human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) to simulated microgravity (SMG) using a clinostat and measured the expression levels of the candidate genes.

Gene expression analysis using qRT-PCR revealed that the expression level of the prostaglandin (PG) transporter gene *SLCO2A1* decreased in response to microgravity, consistent with the meta-analysis of microarray datasets.

Furthermore, the direction of gravity affected the expression level of *SLCO2A1*, buttressing the finding that its expression was affected by gravity. These results suggest that a meta-analysis of DNA microarray datasets may help identify new target genes previously overlooked in individual microarray analyses.

論文審査結果の要旨

重力は、骨、筋肉、心臓などの臓器の機能や維持に影響を与える。これまで、重力に応答して発現が変化する遺伝子を同定するために、DNA マイクロアレイを用いた研究がいくつかなされてきた。しかし、様々なマイクロアレイデータセットの結果を組み合わせることは、そのデータ構造が異なるため、技術的に困難である。

本研究では、複数の血管内皮細胞および骨格筋のデータセットについて、相同遺伝子をグループ化し、メタアナリシスを行った。t-distributed stochastic neighbor embedding (t-SNE)解析によると、血管内皮細胞における遺伝子発現パターンの変化は特定のクラスターを形成していることが判明した。さらに、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) をクリノスタットを用いた模擬微小重力下に曝露し候補遺伝子の発現量を測定した。qRT-PCR による遺伝子発現解析の結果、プロスタグランジン (PG) トランスポーター遺伝子 *SLCO2A1* の発現量は微小重力に応答して減少し、マイクロアレイデータセットのメタアナリシスと整合的であることがわかった。また、重力の方向によって *SLCO2A1* の発現量が変わることが示された。委員からは実験条件に関する質問がされ、今後の研究での改善点も含めて回答がなされた。

本研究は、DNA マイクロアレイデータセットのメタアナリシスにより、個々のマイクロアレイ解析では見落とされていた新たな標的遺伝子を同定できる可能性があることを示唆しており、微小重力下における生体の遺伝子発現応答に関する重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。