

審査の結果の要旨

氏名 藤田 直也

次世代シーケンサーをはじめとする種々のゲノム解析技術の進展に伴って、精密化医療や個別化医療のアプローチが喧伝されているが、その本格的な進展のためには、大量のデータ（それも様々な種類のデータの混合としてのマルチオミクスデータ）から効率よく有用情報を抽出するための情報処理技術（データマイニング技術）が求められている。特に創薬の分野では、薬剤の効果を個別の患者毎に予測判定するための何らかの指標（バイオマーカー）の探索が重要であり、それも薬剤がなぜ特定グループの患者に効くのかというメカニズムを理解した上で、バイオマーカーの有用性を理解していくことが望ましい。本論文はそのような背景から、結合非負値行列因子分解（**joint non-negative matrix factorization, JNMF**）という手法とパスウェイ解析手法等を組み合わせて、公共のマルチオミクスがん細胞株データから、有用バイオマーカー情報を抽出する研究について述べている。

本論文は序論が最初の 2 章に分かれていることを除けば、通常の論文の構成に則っており、主な結果は第 4 章に述べられている。その内容は、適用したデータの種類に基づき、3 つの部分に分けられる。すなわち、JNMF 法の有効性を確認するための人工データを用いた解析、比較的小規模ながん細胞株のデータ解析、大規模ながん細胞株データの解析の 3 つである。

人工データを使った検証では、化合物感受性、mRNA 発現量、遺伝子変異をそれぞれ想定した 3 種類のデータ（仮想細胞株数 45）を用意し、欠測値やノイズのレベルが予め想定したコモジュール（クラスター）の検出能力にどの程度影響するのかを調べた。その結果、JNMF 法は比較的ノイズなどに強く、ノイズレベルが 30%程度でも比較的信頼性のある結果が得られることを確認している。

次に、小規模な公共がん細胞株データ（JFCR39: 細胞株数 39）を解析した。このデータは、化合物感受性、遺伝子変異とタンパク質の発現量データの 3 種類からなる。その結果、3 つの大きなクラスターに細胞株が分類され、それぞれ、化学療法剤高感受性で特徴づけられるグループ、PI3K-AKT-mTOR パスウェイの活性化関連グループ、RAS-MEK-ERK (MAPK) パスウェイの活性化関連グ

ループであった。このような特徴づけ結果の正当性は少なくとも、既存の知識とは概ね一致するようであり、今回用いた手法の潜在的有用性を示している。

最後に、大規模な公共がん細胞株データ (CCLE: 細胞株数 504) を解析した。このデータは、化合物感受性、変異、コピー数増加・減少、mRNA 発現量、がん種、の 6 種類のデータからなる。JNMF によるクラスター分類数を試行錯誤的に検討した結果、40 のコモジュールに分類するのが妥当と結論付けられた。得られた結果の内容をみると、たとえばあるコモジュールは、PLX4720 という薬剤への感受性、BRAF 変異、メラノーマで特徴づけられる等、既存の知見とよく一致する内容が含まれていた。これらの結果が 6 万以上の特徴量の中から予備知識無しで導き出されたことから、本アプローチの有効性がある程度裏付けられているといえよう。さらにここから新規マーカーの提案などを行うために、得られたコモジュールに対して、パスウェイ解析 (既知の制御因子による制御ネットワークとの重なりを調べる等) や、構成遺伝子の平均発現量を指標としたパスウェイの活性度などを調べた。その結果、上述の BRAF 変異のメラノーマクラスターにおいて、PLX4720 感受性をもつ細胞群は MITF 活性化と関わっていることが見出された。したがって、MITF の活性化情報を新たなバイオマーカーとして付け加えることで、BRAF 阻害剤の効果をより正確に予測できる可能性がある。

これらの結果から、本研究ではがんのマルチオミクスビッグデータにおけるバイオマーカー探索に JNMF 法 (+ α) によるイン・シリコアプローチが有望であることを示しており、有意義な研究であると言える。本方法論は、今回用いた以外の様々な種類のデータに原理的に適用可能である。審査会では、若干新規性に欠けるという意見もでたが、単に数値的に結果を出すだけでなく、結果の解釈も丁寧にやっている等の点で評価する意見も多く出た。

なお、本研究の主要な内容は、申請者を筆頭著者として、*Scientific Reports* 誌に論文が掲載されている (Fujita et al. 2018)。また、本研究は水洗慎司、村上勝彦、中井謙太との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行なったもので、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 1,961 字