

# 審査の結果の要旨

氏名 鹿島 幸恵

本学位論文では、近年、進展の著しい一細胞解析について、そのデータ特性を詳細に解析した。特に一細胞解析が強力な解析手法になることが期待されているがん研究に焦点を当てた。本質的にがんにおいては、がん細胞は相互に不均一(**heterogeneous**)であり、内在するがん細胞の細胞多様性等は細胞集団(バルク)の解析からは導き出すことはできない。実際、がんはがん細胞だけでなく、線維細胞、がん浸潤白血球、血管細胞といった異なる様々な細胞から構成される複雑なエコシステムを持ち、一細胞 RNA-seq 解析について、その個別の細胞画分を解析することは、がんの治療抵抗性や悪性化が起こるメカニズムを理解し、がん細胞の多様性を解明するうえで必須である。現在までのところ TCGA, ICGC,そして COSMIC といったがんにおける有力なデータベースにおいても、がん不均一性(**cancer heterogeneity**)に関するデータは限られている。

本研究では、肺腺がん細胞株を一細胞解析の対象とし、一細胞 RNA-seq を用いて抗がん剤の一つであるゲフィチニブに対する反応の多様性の解析を試みた。前半部では異なる一細胞 RNA-seq プラットフォームのデータ特性の比較解析を行い、その実効性について検証を行った。現在、代表的に用いられている微小流路型のプラットフォームとして bead-seq を、微小油滴型のプラットフォームとしては Chromium システムを選択し、それぞれ 50 細胞および 5000 細胞についてのシングルセルトランスクリプトームデータを産出した。プラットフォーム間のデータ比較から、それぞれのデータセットには固有の利点と欠点が存在することが明らかになった。さらにデータをプラットフォーム横断的に統合的に解析することにより、がん細胞薬剤応答に関する生物学的により意義深い解析を行うことが可能であることが示された。肺腺がん細胞薬剤反応性の一細胞レベルでの解明に取り組んだ。それぞれの現段階の一細胞 RNA-seq プラットフォームでは、単一のプラットフォームを用いても解析できる細胞数や遺伝子数が限定される。本研究により、異なるプラットフォームを組み合わせることが有力な解析手段となりうることが示唆された。

以上 8 5 7 字