

論文審査の結果の要旨

氏名 鈴木 絢子

本論文は、肺腺癌細胞におけるゲノム、エピゲノムおよびトランスクリプトーム解析についてまとめたものである。

本論文は 3 章からなり、第 I 章は本論文の序論である。第 II 章は日本人肺腺癌 97 症例の全エキソーム解析、第 III 章は 26 種類の肺腺癌細胞株を用いたマルチオミクス解析について述べられている。また、本論文の総括では、第 II 章と第 III 章についてまとめている。

第 II 章では、日本人肺腺癌 97 症例の全エキソーム解析を行い、日本人肺腺癌特有のゲノム変異パターンの同定を行った。タンパク質コード領域に症例あたり平均 112 個のアミノ酸変異を伴う体細胞突然変異を同定した。これら肺腺癌細胞における数多くの体細胞突然変異から、統計学的手法を用いて TNN を含む癌関連遺伝子候補および癌関連パスウェイ候補を抽出した。さらに、全生存期間の情報を用いて、ATM 等の予後関連因子候補の抽出を行った。また、すでに発表されている他の民族における肺腺癌ゲノムデータと比較を行い、日本人肺腺癌には EGFR 変異陽性症例が多いことを示した。

第 III 章では、26 種類の肺腺癌細胞株を用いて、全ゲノムシーケンス、RNA-Seq、バイサルファイトシーケンスおよび 8 種類の ChIP-Seq データを取得、一連の解析を行った。これら細胞株を用いた解析は、臨床検体を用いた解析だけでは困難である癌細胞のマルチオミクス解析を可能とした。各階層の解析に加え、特に癌抑制遺伝子 STK11、CDKN2A p16^{INK4A} および CDKN1A における解析で、遺伝子発現低下を引き起こすゲノム・エピゲノム変異には遺伝子によって特徴があることを示した。STK11 ではゲノム変異、CDKN2A p16^{INK4A} ではゲノム変異または高 DNA メチル化、CDKN1A では高 DNA メチル化もしくは抑制性ヒストン修飾によって、異常な遺伝子発現低下が引き起こされていることを示した。また、細胞株ごとの特徴も見出した。転写開始点付近の DNA メチル化、H3K27me3 および H3K9me3 といったエピゲノム転写抑制因子に着目し、特徴的なパターンを示す細胞株があることを示唆した。さらに、取得したデータと癌細胞における表現型との関係性を見出すために、Hanahan と Weinberg が提唱した”hallmarks of cancer”に対して、取得したマルチオミクスデータを写像した。従来のゲノムもしくはトランスクリプトームといった単層での解析では不鮮明であった癌細胞における多階層的な特徴を記載し、マルチオミクス解析の有用性を示した。

なお、本論文第 II 章は、三牧幸代氏、山根由紀氏、川瀬晃和氏、松島洸達氏、鈴木牧人氏、後藤功一氏、菅野純夫氏、江角浩安氏、鈴木穰氏、土原一哉氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって情報解析を行ったものである。また、本論文第 III 章は、牧野嶋秀樹氏、若栗浩幸氏、江角浩安氏、菅野純夫氏、河野隆志氏、土原一哉氏、鈴木

穰氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験および解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断した。

以上により、博士（生命科学）の学位を授与するに値すると認めた。

以上 1,321 字