

## 論文審査の要旨

報告番号	理工研 第 461 号	氏 名	上條 陽平
審査委員	主 査	有馬 一成	
	副 査	内海 俊樹	伊東 祐二
		濱田 季之	
<p>学位論文題目 <i>in vitro</i> および <i>in silico</i> 解析を組み合わせたp53経路を介するがん生存因子の単離技術の開発 (Development of isolation method for cancer prognostic factors via the p53 pathway by a combination of <i>in vitro</i> and <i>in silico</i> analyses)</p> <p>審査要旨</p> <p>提出された学位論文及び論文目録等をもとに学位論文審査を実施した。本論文は、細胞周期の停止やアポトーシスを誘導することでがんの進行を抑制するp53経路の制御遺伝子を探索することを目的に、short hairpin RNA (shRNA) ライブラリーを用いた <i>in vitro</i> の遺伝子スクリーニングと、データベースに登録された遺伝子プロファイルデータの <i>in silico</i> 解析を組み合わせて、p53の制御を介してがん患者の生存予後に影響する遺伝子を単離したものである。全文4章より構成されている。</p> <p>第1章は序章である。TP53 (p53タンパク質をコードする遺伝子) の解説と研究目的、具体的には本遺伝子をターゲットにする理由および本研究にバイオインフォマティクス技術を応用することの意義と可能性について述べている。</p> <p>第2章では、約5,000遺伝子に対応する約27,000種類のshRNAライブラリーを、レンチウィルスを用いてヒト骨肉腫細胞株U2OSに導入し、p53の安定化を誘導するActDで刺激した後、ActDの感受性が亢進もしくは抑制されている細胞を、次世代シーケンサーを用いて評価した結果について述べている。その結果、ActD感受性を増加させる遺伝子 (ActD感受性遺伝子群) とActD感受性を減少させる遺伝子 (ActD耐性遺伝子群) について、それぞれ161遺伝子を選択することができた。</p> <p>第3章では、TP53の変異ががん患者の生存予後に影響する知見をもとにして、第2章の検索結果から得られたActD感受性に関連する322個の候補遺伝子についてデータベース解析を行い、大腸がん患者の生存予後にTP53変異依存的に関連するか検討している。その結果、p53経路に関連すると思われる40遺伝子が選択されており、細胞の生存や細胞周期、薬剤耐性に関連することが判明した。</p> <p>第4章は結論である。これまで得られた結果を総括するとともに、本研究の今後の展望について述べている。</p> <p>以上本論文は、遺伝子の単離技術に関する研究で、p53経路を介するがん生存因子について検討を行い、<i>in vitro</i>的な手法であるshRNAライブラリースクリーニングと<i>in silico</i>的な手法である生存予後解析を組み合わせた本手法が関連遺伝子の選択に有効であることを示した。今後も多様なケースにおいて本手法を用いることで、コストや時間の大幅な減少にも貢献すると思われる、学術的な寄与は大きいと考えられる。</p> <p>よって、審査委員会は博士 (理学) の学位論文として合格と判定する。</p>			