

## 審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1351 号	氏名	緒方 傑
審査担当者	主査	西 昭徳	(印)
	副主査	毛 蔭宏司	(印)
	副主査	古 賢浩徳	(印)
主論文題目：Experimental Exploration for Genes Related to Susceptibility and Resistance to Irinotecan (イリノテカン感受性および耐性関連遺伝子の実験的探索)			

### 審査結果の要旨 (意見)

抗がん剤イリノテカンの薬剤耐性に関わる遺伝子群を、遺伝子トラップ挿入変異 CHO 細胞ライブラリーを用いて明らかにした研究である。イリノテカン耐性 CHO 細胞クローンを 8 クローン選出して網羅的遺伝子発現解析を行い、これらのクローンに特徴的な遺伝子として Rho GTPase シグナル経路に関わる遺伝子群や miRNA の標的となる遺伝子群などが同定されている。今後、ヒトがん組織を用いた耐性化メカニズムの研究へと発展が期待され、遺伝子発現解析のリファレンスデータとしても有用である。従って、本論文は学位論文にふさわしいものと判断する。

### 論文要旨

抗がん剤への耐性は、がん治療を考える上で重要な課題である。抗がん剤耐性には複数の遺伝子が関与すると考えられているが、未だ十分には解明されていない。本研究では、イリノテカン耐性に関与する遺伝子とその機能的特徴を予測することを目的とし、遺伝子トラップ挿入変異 **Chinese Hamster Ovary (CHO)**細胞を用いて、イリノテカン耐性 CHO 細胞を作成した。親 CHO 細胞とイリノテカン耐性 CHO 細胞を用いて、次世代シーケンスと **Gene-Ontology (GO)**および **KEGG-pathway** 解析により発現変動遺伝子 (DEGs) の生物学的機能を評価した。親 CHO 細胞とイリノテカン耐性 CHO 細胞の間には計 **2,134** 個の DEGs が同定され、そのうち **1,216** 個が発現量が増加、**918** 個が発現量が減少した遺伝子であった。GO 解析において、イリノテカン耐性獲得には **EMT** や **Rho GTPase signaling pathway** との関わりが示唆された。また、KEGG pathway 解析においてイリノテカン耐性への関与が指摘された **MicroRNAs in cancer** に関与する DEGs として **HMGA2**、**ZEB2**、**NOTCH**、**Let-7** などが同定された。同様に、イリノテカン耐性への関与が指摘された **p53 signaling pathway** に関与する DEGs として **GADD45**、**CCNE**、**Noxa** などが同定された。遺伝子トラップ挿入変異 CHO 細胞を用いて、イリノテカン耐性に関与する遺伝子とその機能的特徴を予測した。これらの結果は、イリノテカン耐性予測の新たな手がかりとなる可能性がある。