

Gene expression profiling of hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma using graphical Gaussian modeling

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/39440

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博乙第 12 号 氏名 上田 晃之
論文審査担当者 主査 中沼 安二 印
副査 大井 章史 印
村松 正道 印

学位請求論文

題 名 Gene expression profiling of hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma using graphical Gaussian modeling.

掲載雑誌名 Genomics. 第 101 巻第 4 号 238 頁-248 頁

平成 25 年 4 月掲載

肝細胞癌 (HCC) は B 型肝炎ウイルス (HBV) や C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染をはじめとした慢性肝疾患を背景として発生するが、その経過で様々な遺伝子変化が生じることは多くの報告がなされている。しかし、慢性肝疾患の進行で生じる遺伝子発現変化と肝細胞癌発癌における遺伝子発現変化との関連は明らかではない。筆者らは遺伝子発現情報を有機的に結びつけるアルゴリズムである Graphical Gaussian modeling (GGM) を用い、B 型慢性肝炎 (CH-B) および C 型慢性肝炎 (CH-C) の進行で生じる遺伝子発現プロファイリングと HCC における遺伝子発現プロファイリングとの関連を明らかにした。

CH-B、HBV 関連 HCC、CH-C、HCV 関連 HCC の肝組織を用い、cDNA マイクロアレイを行った。各群における発現上昇・低下する遺伝子を選定し、GGM 解析にて HCC と背景肝の間で高い偏相関を示す遺伝子クラスターを同定した。これら遺伝子群の直接相互作用は MetaCore™ を用いて検証した。またこれら遺伝子群の発現変化はリアルタイム PCR にて検証した。

得られた結果は以下のように要約される。

1. HBV 関連 HCC では血管新生、細胞周期、アポトーシス、サバイバル関連遺伝子の発現亢進を認めた。HCV 関連 HCC では免疫応答、細胞増殖、腫瘍マーカー、外胚葉発生関連遺伝子発現の亢進を認めた。また HBV および HCV 関連 HCC 両者で、多くの代謝関連遺伝子発現が低下していた。
2. HBV 関連 HCC と CH-B における GGM 解析では、HCC での AP1 発現と、背景肝の DNA 損傷応答関連遺伝子発現間に直接相互作用を認めた。また、HBV 関連 HCC での AP1 発現は、HCC で発現亢進する多くの遺伝子と直接相互作用を有していた。
3. HCV 関連 HCC と CH-C における GGM 解析では、背景肝での STAT1 および PTEN 発現は、HCC での血管新生、線維形成、および腫瘍形成促進遺伝子である、EGR1 および FAK1 発現を抑制していた。リアルタイム PCR にて背景肝での STAT1 および PTEN 発現変化を検証した。

本研究は、Bioinformatics の手法を用いることにより、背景肝での遺伝子発現プロファイリングと、HBV 関連 HCC ならびに HCV 関連 HCC での遺伝子発現プロファイリングとの関係を明らかにした。肝細胞癌の遺伝子発現に関連する背景肝の遺伝子発現の同定は、肝細胞癌の診断および治療に有用と考えられ学位に値する労作と評価された。