

## 論文審査の要旨(甲)

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| 申請者領域・分野 氏名   | 分子遺伝情報科学領域分子生物学教育研究分野<br>氏名 桑本（今西）祥子 |
| 指導教授氏名  | 藤井 穂高                                |
| 論文審査担当者   | 主 査 上野 伸哉<br>副 査 水上 浩哉 副 査 袴田 健一     |
| <p>(論文題目) Circular RNAs hsa_circ_0001438 and hsa_circ_0000417 are downregulated and upregulated, respectively, in hepatocellular carcinoma</p> <p>(肝細胞癌では、環状 RNA の hsa_circ_0001438 と hsa_circ_0000417 はそれぞれ発現が減少もしくは増加している)</p>  |                                      |
| <p>&lt;背景&gt;肝細胞癌（HCC）診断には <math>\alpha</math>-フェトプロテインや PIVKA-II があるが、早期診断には特異性が低いため、新たなバイオマーカーが求められている。本研究では HCC の早期診断のためのバイオマーカーとして環状 RNA (circRNA) に注目した。circRNA は、通常の RNA とは異なる環状構造を持ち、発癌や癌抑制に関与する。安定性が高く、器官特異的な発現も確認され、バイオマーカーや創薬標的として期待される。</p> <p>&lt;方法・結果&gt;公共データベース CIRCpedia v2 (<a href="http://yang-laboratory.com/circpedia/">http://yang-laboratory.com/circpedia/</a>) に登録されている circRNA の臓器による発現情報をもとに、NCBI データベース登録の HCC 患者の HCC 組織および周囲正常組織に共通して発現する 271 種の circRNA を抽出した。次に、HCC 組織と周囲正常組織の平均発現量が 3 倍以上となり、かつ統計学的に有意差がある 8 種の circRNA を同定した。この 8 種の circRNA の発現プロファイルおよびクラスタリングを行い、腫瘍マーカーとしての有効性を receiver operating characteristic (ROC) 曲線を作成し解析した。Area under the curve (AUC) 値から候補物質として、① circZKSCAN (AUC 0.961)、② hsa_circ_0001438 (AUC 0.941)、③ hsa_circ_0000417 (AUC 0.738) の 3 つが同定された。①②は HCC 組織で発現量減少、③は発現量増加が観察された。①はすでに腫瘍マーカー報告があるため、②および③の発現量変化を HCC 細胞株(JHH-4、JHH-5) と正常肝細胞を用い、比較検討した。HCC 細胞株にても②の発現量は低く、③は高いことを確認した。</p> <p>&lt;結論&gt;以上より② hsa_circ_0001438、③ hsa_circ_0000417 は HCC 診断の新規マーカーの可能性が示され、特に③は発現増加がみられ、早期診断マーカーの可能性が示唆された。また公共データベースとバイオインフォマティクス解析の組み合わせにより各種腫瘍バイオマーカー探索へ費用対効果の高いアプローチが示され、学位授与に値する。</p> |                                      |
| 公表雑誌等名  | Int J Exp Pathol 2022. 6;103:245-251 |