



TITLE:

# Novel cancer subtyping method based on patient-specific gene regulatory network( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Nakazawa, Mai

---

CITATION:

Nakazawa, Mai. Novel cancer subtyping method based on patient-specific gene regulatory network. 京都大学, 2022, 博士(人間健康科学)

ISSUE DATE:

2022-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k23827>

RIGHT:

This is a post-peer-review, pre-copyedit version of an article published in Scientific Reports. The final authenticated version is available online at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-02394-w>

( 続紙 1 )

京都大学	博士 (人間健康科学)	氏名	中澤麻衣
論文題目	Novel cancer subtyping method based on patient-specific gene regulatory network (患者特異的な遺伝子制御ネットワークに基づくがん層別化手法の開発)		
(論文内容の要旨)			
<b>【序論】</b> がんは診断名が同じでも、個々の患者においてその分子的な特徴が異なる。そのためがんの適切な層別化は、患者個人個人に最適な診断や治療を目指す Precision Medicine にとって重要な課題である。近年、オミクス解析による多数の層別化手法が提案されてきた。しかし、その多くが個々の分子 (遺伝子やタンパク質など) の発現量の差異をもとにした層別化であり、生体システムの差異を考慮していない。生体システムを分子的に理解する手法として、個々の分子間関係をネットワークとして表現・解析する手法が提案されている。そこで本研究では、患者特異的な分子間ネットワークの差異を考慮できるがん層別化の新たな手法を開発した。			
<b>【方法】</b> 本研究では、対象とする分子間ネットワークとして、遺伝子発現データから構築できる遺伝子間ネットワーク (遺伝子発現制御ネットワーク) に着目した。具体的には、がん患者情報が網羅的に蓄積された米国のデータベース、The Cancer Genome Atlas (TCGA) に登録されている胃がん、肺がん、乳がん患者の遺伝子発現データを用いて、以下の手順に基づき患者特異的な遺伝子間ネットワークを構築し、その解析、検証を行った。			
<u>手順1：がんの遺伝子ネットワークの推定</u> ベイジアンネットワークを用いて、がん患者の遺伝子発現データから疾患ごとに遺伝子間ネットワークを推定する。ベイジアンネットワークとは、遺伝子間の転写制御の関係性を有向グラフとして推定する手法である。			
<u>手順2：患者特異的なネットワークの同定</u> 手順1で推定した遺伝子間ネットワークに対し、ネットワークの各枝全てに枝貢献量 (edge contribution value; ECv) を算出する。ECvは、患者ごとのデータに対して異なる値を算出するため、患者特異的な遺伝子ネットワークを同定できる。			
<u>手順3：ネットワークに基づくサブタイプ分類と評価</u> 手順2で算出したECvの値を基に、患者サンプルに対し階層型クラスタリングを実施し、得られたクラスターをがんの新規サブタイプとする。サブタイプごとの生存時間解析により手法の有用性評価を行う。			
<b>【結果・考察】</b> 手順1によって疾患ごとに、ノード (遺伝子) 数17,450個、枝 (遺伝子間のリンク) 数約25万本の遺伝子間ネットワークが構築された。手順2によってこの約25万本の全てに患者ごとに異なるECvが算出され、患者特異的なネットワークが同定された。また、手順3のクラスター解析によって、患者サンプルは3つのクラスターに分類され			

(続紙 2 )

それぞれをがんの新規サブタイプと定義した。同定したサブタイプに対し、患者の生存時間解析を行ったところ、本手法を用いたがん種全てで、サブタイプ間に明確な生存時間差が認められた。この結果は、本手法によって同定されたサブタイプは、がんの予後に関係する分類になっており、臨床的に有意義なサブタイプ分類であることを示唆している。ここで本手法の優位性を示すために、従来型のマルチオミクス解析によって得られた胃がんのサブタイプ分類と比較したところ、本手法のサブタイプは、従来法のサブタイプとは全く異なるものであることがわかった。さらに、従来法のサブタイプに対しても生存時間解析を行ったところ、サブタイプ間に明確な生存時間差が認められないことから、本手法による層別化手法の優位性が確認できた。

#### 【結論】

本研究では、患者特異的な遺伝子発現制御ネットワークの違いを考慮した、がんの層別化手法を開発した。本研究は、がん患者特異的な診断や治療を目指すPrecision Medicineへの貢献が期待される。

#### (論文審査の結果の要旨)

がんの適切な層別化は、Precision Medicineにとって重要な課題である。近年、オミクス解析による多数の層別化手法が提案されてきたが、いずれの方法も分子間ネットワークの差を考慮していない。本論文では、患者特異的な分子間ネットワークの差を考慮できるがん層別化の新たな手法の開発を目的としている。

The Cancer Genome Atlasに登録されている胃がん、肺がん、乳がん患者を対象とした。遺伝子発現データから、遺伝子数17,450個、遺伝子間リンク数約25万本のがん患者の全遺伝子ネットワークを推定した。得られたネットワークに対して、遺伝子間の関係性の強弱を表す定量的指標ECvを算出し、患者特異的なネットワークを同定した。さらに、ECvの値を基にした患者サンプルのクラスタリングによって新規サブタイプを同定した。

得られたサブタイプの生存時間解析では、いずれのサブタイプ間にも明確な生存時間差が認められたことから、得られたサブタイプは臨床的に有意義な分類であることが示唆された。特に、本手法により得られたサブタイプは、従来型のマルチオミクス解析により得られたサブタイプとは全く異なる上に、従来法ではサブタイプ間に明確な生存時間差が認められなかったことから、本論文による層別化手法の有用性を示唆している。

以上の研究は、患者特異的な遺伝子発現制御ネットワークの違いを考慮した、がんの層別化手法を提案したものであり、がん患者個別の診断や治療を目指すPrecision Medicineへの貢献が期待される。

したがって、本論文は博士(人間健康科学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、2022年2月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公表可能日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日以降