

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Integrative analysis of ferroptosis-related genes in small cell lung cancer for predicting biomarkers and therapeutic targets

小細胞肺癌におけるフェロトーシス関連遺伝子の統合解析による
バイオマーカーおよび治療標的予測

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野
大学院生 楊 韻楚
Frontiers in Bioscience-Landmark, volume 28, number 6,
page 125, 2023 掲載
doi.org/10.31083/j.fb12806125

小細胞肺癌は予後不良な疾患であり、化学療法や免疫療法に著効するが、薬剤耐性克服が課題である。フェロトーシスは、脂質過酸化の毒性蓄積により誘導される鉄依存性プログラム細胞死であり、悪性腫瘍の発生と増殖に関与することが報告されている。しかしながら、小細胞肺癌におけるフェロトーシス関連遺伝子の関与については明らかでない。本研究において、申請者は、小細胞肺癌に関わるフェロトーシス関連遺伝子について、バイオインフォマティクスを用いて解析し、免疫微小環境との関連を検討した。

小細胞肺癌に関連するフェロトーシス関連遺伝子探索のために、遺伝子発現情報データベース (GEO) とフェロトーシスデータベース (FerrDb) を用いて、小細胞肺癌におけるフェロトーシス関連遺伝子の情報を取得した。least absolute shrinkage and selection operator (LASSO)と support vector machine recursive feature elimination (SVM-RFE) のアルゴリズムを用いて、候補遺伝子を探索し、単一遺伝子機能濃縮とパスウェイ解析を行った。次に、競合内因性 RNA (ceRNA) ネットワーク解析にて、候補遺伝子の長鎖ノンコーディング RNA(lncRNA) -マイクロ RNA (miRNA) - mRNA ネットワークを構築した。さらに、薬物-遺伝子相互作用データベース (DGIdb) にて、候補遺伝子に対する標的薬剤を予測した。

LASSO および SVM-RFE アルゴリズムにより、6つのフェロトーシス関連遺伝子 (ATG3、MUC1、RRM2、IDH2、PARP1、EZH2) が小細胞癌関連遺伝子として同定された。データベース上の小細胞肺癌患者データにおいて、ATG3、RRM2、IDH2、PARP1、EZH 2 は発現量が高く、MUC1 は発現量が低い傾向を認めた。ロジスティック回帰モデルにて、6つの遺伝子による回帰モデルは、単一マーカー遺伝子に比べて、小細胞肺癌と正常者をより正確に区別可能であった。単一遺伝子機能濃縮およびパスウェイ解析においては、6 遺伝子は、JAK-STAT 経路や PPAR 経路などの免疫調節や細胞周期に関連する経路への関与が示唆された。CIBERSORT 解析では、MUC1 と PARP1 の発現は、小細胞肺癌における免疫微小環境に影響を及ぼす可能性が示された。さらに、ceRNA ネットワーク解析を用いて、6つの遺伝子と lncRNA-miRNA-mRNA の制御関係を明らかにした。最後に、DGIdb データベースを用いて、6つの遺伝子を標的とする合計 40 種類の薬剤をスクリーニングし、MUC 1 は 4 種類、RRM 2 は 12 種類、IDH 2 は 6 種類、PARP1 は 12 種類、EZH 2 は 7 種類が標的薬剤候補として同定された。

以上より、本研究にて、6つのフェロトーシス関連遺伝子が、小細胞肺癌の診断および治療標的に関わる可能性を明らかにした。特に MUC1 および PARP1 は、小細胞肺癌の免疫微小環境に重要な影響を及ぼす可能性が示唆された。

第二次審査では、6つの遺伝子の標的分子、臨床検体における6つの遺伝子の発現、6つの遺伝子以外の遺伝子の関与、GPX 阻害薬や PARP 1 阻害薬の臨床開発状況、データベース研究の限界、などに関する幅広い質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。

本研究は、小細胞肺癌においてフェロトーシス関連遺伝子が関与し、免疫微小環境に重要な影響を及ぼす可能性を明らかにした臨床的に有用な意義のある論文と考えられた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。