

論文 / 著書情報
 Article / Book Information

題目(和文)	疾患と、miRNA配列及びその発現量との関係に関する研究
Title(English)	A study of the relationship between diseases and miRNA sequence with its expression level
著者(和文)	大曾根達則
Author(English)	Tatsunori Osone
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11390号, 授与年月日:2020年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:吉田 尚弘,大河内 美奈,芹澤 武,田巻 孝敬,山田 桂太
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11390号, Conferred date:2020/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	大曾根 達則	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	吉田 尚弘	教授	山田 桂太	准教授
	審査員	大河内 美奈	教授		
		芹澤 武	教授		
田巻 孝敬		准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「A study of the relationship between diseases and miRNA sequence with its expression level (疾患と、miRNA 配列及びその発現量との関係に関する研究)」と題し、英文で書かれ、6 章よりなっている。第 1 章「General Introduction」では、マイクロ RNA (miRNA) 遺伝子の重要性について解説している。疾患と miRNA 配列及びその発現量との関係を定量的に評価するための数値化を行うことで、miRNA 遺伝子の遺伝暗号解読を機械学習で行うための前処理方法の基礎を構築するという本研究の目的を述べている。

第 2 章「Development of RNA sequence scoring methods for data analysis」では、miRNA と生体反応との関係を明らかにするため、これまでとは全く異なる研究手法を試みている。これまでは主にシード理論に基づき、miRNA の標的 mRNA を予測するツールの開発が行われてきた。しかし、シード理論は偽陽性や偽陰性が多いため、近年ではネットワーク解析によって新しい疾患関連 miRNA の予測が行われている。また、本研究の先にある「miRNA 遺伝子暗号の解読」という研究方向には従来の手法では困難であると予測された。そこで本研究では、RNA/RNA 相互作用に着目した新たな手法により miRNA を数値化することで、miRNA と疾患の関係を明らかにすることを試みている。RNA/RNA 相互作用は水素結合を介して行われるので、水素結合を行う原子の電荷に基づいた数値化を行っている。そのために、ツールを用いて各核酸塩基の三次元構造を構築し、半経験的分子軌道法によって着目している原子の電荷を計算している。数値化においては、電荷の和や電場ベクトルなどいくつかの手法を検討している。その際、miRNA を二次元構造と位相幾何学的に相同であるトーラスとみなしている。数値化された miRNA に対して、一意の値の割合の変化や数値の分布を検証した結果、電場ベクトルに基づいた数値化は miRNA 配列と完全に 1:1 の関係になることを明らかにしている。また、数値の分布は電荷の和のように高い相関を持つものもあれば、電場ベクトルに基づいた数値のように相関がほとんど見られないものも見出ししている。

第 3 章「Correlation between disease and related miRNA sequence with its expression level」では、第 2 章で数値化された miRNA を用いて、疾患と miRNA との関係を検証している。世界的に死亡者数の多い疾患 4 種類に関して miRNA を用いた研究に関する論文を取得し、論文から各疾患関連 miRNA およびその発現量もしくは発現量比を取得している。疾患の数値化においては、数値化された miRNA とその miRNA の発現量比の積を用いている。また、論文ごとに発現量比の対数を取るものと取らないものがあるので、どちらか一方に統一し、対数化の有無による比較も行っている。数値化された疾患は線形性が見られたため線形回帰によって疾患の分類が可能であるかを検証している。さらに、大きな外れ値に対して外れ値を考慮するかしないかによって、どのように分類精度が変化するかも検証している。その結果、対数化を行わず、電場ベクトルに基づいた数値化の一種である EV_S_B を用いることで疾患の分類が可能であることを明らかにしている。

第 4 章「Contribution ratio of seed region and non-seed region」では、miRNA のシード領域およびシード外領域の寄与率について、また miRNA の検出方法の違いが結果に与える影響について検証を行っている。各領域の寄与率においては、各領域に対して第 2 章の手法により数値化を行っている。その後、第 3 章と同じ操作を、同じデータに対して行った結果、第 3 章で最も適していると考えられた EV_S_B では、シード領域のみのスコアにおいても同じ結果を示すことを明らかにしている。また、miRNA の検出方法の違いが与える影響について検証を行う際には、第 3 章で取得した論文データを、miRNA の検出方法ごとに分類し、それぞれに対して第 3 章と同じ操作を行っている。この際、マイクロアレイを用いた研究においては用いられたチップが明らかでないものが少なくなかったため、全て異なるチップを利用したとみなした結果、次世代シーケンサーを用いるのが望ましいことを見出ししている。

第 5 章「Deuterium isotope effects on miRNA function」では、小分類であるガンの種類の識別を試みて

いる。ガン関連 miRNA とその発現量比に関しては、第 3 章と同様の手法で収集している。さらに、より正確な物理化学反応に基づいた数値化を行うため水素同位体置換を考慮して、電荷計算を行っている。オールレッド・ロコウの電気陰性度を用いて計算を行った結果、軽水素のみに比べ、重水素置換を考慮した miRNA 数値化の方がガンの種類が区別できることを明らかにし、さらにガンのステージも識別できることを見い出している。

第 6 章「General conclusion and perspective」では、本研究のまとめと今後の展望を述べている。本研究では、miRNA 配列と疾患に相関があることを示している。しかし機械学習を行うにあたっては十分なデータ数が揃っておらず、また、人種別のデータベースの構築が必要であると提案している。

以上要するに、本論文は、miRNA を数値化して疾患の発現量との相関を見い出し、さらに水素同位体置換を考慮することでより詳細な解析ができることを示したもので、理学上貢献するところが大きい。よって本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。