

論文内容の要旨

**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
治療標的の予測

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 第 28 卷 第 6 号 (2023) 掲載

【背景】

小細胞肺癌 (SCLC) は高度悪性腫瘍であり、5 年間の生存率は 10%未満である。SCLC 患者の多くは最初は化学療法に反応していたが、すぐに化学療法に耐性を持つようになった。そして免疫療法から恩恵を受けている患者はわずかしかない。そのため、治療に協力できる新たなバイオマーカーが切実に求められている。フェロト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影響を与えている。しかし、フェロトシス関連遺伝子 (FRG) と小細胞肺癌との関連については、十分な研究が行われていない。

【目的】

小細胞肺癌の新たなバイオマーカーとなりうる FRG をバイオインフォマティクスを用いて分析し、SCLC 免疫微小環境への影響を分析する。

【方法】

小細胞肺癌に関連するフェロトシス関連遺伝子を探索するために、遺伝子発現情報データベース (GEO) とフェロトシスデータベース (FerrDb) を通じて小細胞肺癌とフェロトシス関連遺伝子の情報を取得した。次に、Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) と support vector machine recursive feature elimination (SVM-RFE) アルゴリズムを用いてマーカー遺伝子を計算し、単一遺伝子機能濃縮とパスウェイ解析を行った。さらに、薬物-遺伝子相互作用データベース (DGIdb) を用いて、6 つのマーカー遺伝子を標的とする 40 種類の薬剤を予測した。その後、4 つのデータベースを用いてマーカー遺伝子の ceRNA ネットワークを予測し、構築した。

【結果】

LASSO 及び SVM-RFE アルゴリズムにより、6 つの異なる発現フェロトシス関連遺伝子 (ATG3、MUC1、RRM2、IDH2、PARP1、EZH2) を標的遺伝子として同定し、SCLC サンプルにおいて ATG3、RRM2、IDH2、PARP1、EZH2 は発現量が高く、MUC1 は発現量が低い傾向が見られた。そして、6 つの遺伝子を用いてロジスティック回帰モデルを構築し、ROC 曲線下面積 (AUC) は 1.000 であり、6 つの遺伝子のバイオマーカーとしての正確性を証明した。

単一遺伝子機能濃縮及びパスウェイ解析により、これらのマーカー遺伝子は、JAK-STAT 経路や PPAR 経路を含む免疫調節、細胞周期及び発癌に関連する多くの経路に関与することが示唆された。また、免疫浸潤解析の結果、MUC1 の発現量は活性化したマスト細胞数と負の相関を示し、静止したマスト細胞含量と正の相関を示した。EZH2 は好中球数と負の相関を示した。この結果は MUC1 と PARP1 の発現が小細胞肺癌の免疫微小環境の変化に影響を与える可能性があることを示していた。

その後、DGIdb データベースを通じてマーカー遺伝子を標的する薬剤を予測し、合計 40 種類の薬物を発見した。このうち、MUC1 は 4 種類、RRM2 は 12 種類、IDH2 は 6 種類、PARP1 は 12 種類、EZH2 は 7 種類があります。しかし、ATG3 を標的とする薬物は発見されなかった。最後に、217 個のノードと 245 個のエッジを含む ceRNA ネットワークを構築した。このネットワークは、マーカー遺伝子に基づく LncRNA-miRNA-mRNA の具体的な制御関係を示している。

【考察】

6つのマーカー遺伝子の AUC はいずれも 0.7 以上であり、SCLC のバイオマーカーとしての正確性と特異性を示している。GO 機能濃縮解析の結果によると、マーカー遺伝子が多種の免疫関連機能に濃縮されている。RRM 2、IDH 2、PARP 1、EZH 2 の AUC 値はいずれも 0.99 を超えている。KEGG 分析により、これら 4 つの遺伝子は JAK-STAT 信号経路と関係があり、JAK-STAT 信号経路は肺癌を含む多くの実体腫瘍種にとって重要である。このうち、PARP 1 と EZH 2 はすでに SCLC 中で高発現することが証明されており、SCLC の化学療法薬耐性に関連する可能性があると考えられている。

【結論】

6つのフェロトシス関連遺伝子が小細胞肺癌の標的遺伝子となり得る。MUC1 および EZH2 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ある。