

2024 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	データ駆動型アプローチによる腫瘍の薬剤感受性評価 モデルの開発 ー遺伝子発現データに基づく古典的抗がん剤の個別最適化の提案ー
キーワード	①機械学習、②バイオインフォマティクス、③バイオマーカー

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ウジイエ ハルキ 氏家 悠貴
配付時の所属先・職位等 (令和 6 年 4 月 1 日現在)	岩手医科大学薬学部臨床薬学講座情報薬科学分野・助教
現在の所属先・職位等	岩手医科大学薬学部臨床薬学講座情報薬科学分野・助教
プロフィール	2014 年 3 月に岩手医科大学薬学部を卒業し、薬剤師免許取得。同年 4 月より、薬剤師として岩手医科大学附属病院 薬剤部 化学療法室に勤務。2019 年 4 月に岩手医科大学大学院薬学研究科へ社会人入学。翌年 8 月に同大学院薬学研究科を退学、岩手医科大学薬学部の臨床教員へ任用替え（薬剤部兼務）。

1. 研究の概要

近年、医薬品の治療効果の指標となる様々なバイオマーカーが明らかとなり、抗がん剤の治療反応性を患者個々に評価する個別化医療が発展している。中でも、ゲフィチニブのEGFR遺伝子変異やイマチニブのBCR-ABL融合遺伝子は効果予測バイオマーカーとして知られており、分子標的薬の分野ではコンパニオン診断による治療選択が標準化されている。一方で、分子標的薬が選択されるのは一部の患者に限定され、病勢が進行した場合は、古典的抗がん剤を用いた治療が実施されているのが現状であるが、効果予測法は未だ明らかになっておらず、奏効する患者フラクションが不明な薬剤が殆どである。本研究は、がん治療の個別最適化を目的とした研究であり、古典的抗がん剤の代表例であるシスプラチンの抗腫瘍効果について予測可能なモデルの確立を目指す。

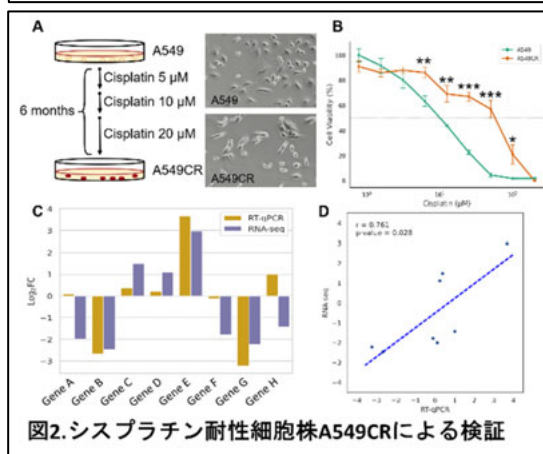
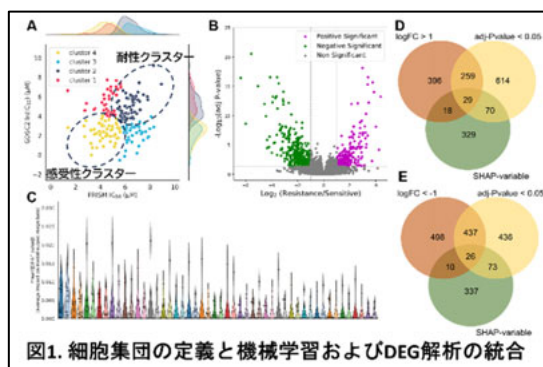
2. 研究の動機、目的

個別化医療の根幹をなす検査である遺伝子パネル検査は、腫瘍に生じた特定の体細胞変異を検出し、患者個々にあった抗がん剤選択を可能とするが、古典的抗がん剤には該当しない。これは、古典的抗がん剤の作用は非特異的であり、単一の遺伝子型（ジェノタイプ）の確認だけでは、複雑な感受性という表現型（フェノタイプ）を予測することが困難であることが背景として考えられる。本研究は、腫瘍検体のRNA-seq解析データを基に、腫瘍の古典的抗がん剤に対する表現型（感受性）を明らかにし、遺伝子パネル検査では判定不能な古典的抗がん剤の感受性評価法を構築する。

3. 研究の結果

公共データベースのシスプラチン IC₅₀ 値を対象に階層的クラスタリングを実施し、シスプ

ラチン感受性細胞群と耐性細胞群を定義した(図1A)。この2群間について、差次発現遺伝子(DEG)解析(図1B)及び機械学習モデルが予測時に重要視する遺伝子の寄与度(SHAP 値)を算出し(図1C)、最終的に 26 個のシスプラチンの感受性に影響する遺伝子を同定した(図1D, E)。この 26 遺伝子を基に構築した Cisplatin Sensitivity Predictor 26 Genes (CSP26) モデルは、テストデータにおいて Accuracy 93%を達成した。続いて、シスプラチン耐性 A549CR 細胞を用いて、CSP26G の般化性能を検証した(図2A, B)。その結果、A549CR 細胞の遺伝子発現パターンは、学習に用いた耐性細胞群の遺伝子発現パターンと非常に類似していた(図2C, D)。また、ヒトの臨床データベースである TCGA 中の非小細胞肺癌 Stage2A-3A の患者に対し CSP26G で効果予測を行った結果、シスプラチン感受性予測群は耐性予測群と比較して、生存期間が有意に延長していた。これらの結果から、細胞株データベースに由来するデータで構築した CSP26G モデルは研究室レベル及びヒトを対象とした外部のデータベースにおいても有用性が示された。



4. 研究者としてのこれからの展望

本研究の成果である Cisplatin Sensitivity Predictor 26 Genes (CSP26G) モデルは、これまで有効な患者集団が不明だった古典的な抗がん剤であるシスプラチンについて、事前の効果予測を可能とする。今後の展望として、本解析手法を転用し他の古典的抗がん剤の効果予測モデルの開発、および本開発モデルについてヒトの腫瘍検体を用いた臨床研究を実施し、臨床実装に向けて研究を発展させていきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は本奨励金に採択いただき、誠にありがとうございました。日本私立学校振興・共済事業団の皆様、ご寄付いただきました企業等の皆様に深く感謝申し上げます。競争的研究費（KAKENHI）の若手枠は、2019年に申請要件が見直され、従来の年齢制限が撤廃される一方で「博士号取得」が新たな要件として加わりました。そのため、現在は私のような学位の取得に向けて研究している者は申請の対象外となっております。こうした制度の狭間に置かれた私にとって、本奨励金は研究の継続と学位の取得において非常に大きな奨励金でした。現在、本研究成果につきましては、広く社会へ還元するため、本報告書の他に学術誌へ投稿する準備を進めています。この度は誠にありがとうございました。

