

非小細胞肺がん(NSCLC)における 薬剤耐性獲得メカニズムの予測

Prediction of molecular mechanism for drug resistance of non-small-cell lung cancer (NSCLC)

荒木 望嗣¹ / 奥野 恭史²

Mitsugu Araki Yasushi Okuno

京都大学大学院医学研究科味覚分子構造科学講座特定准教授¹

京都大学大学院医学研究科ビッグデータ医科学分野教授²

SUMMARY

近年、個人のゲノム情報に基づいた精密医療が急速に進歩しつつある。分子標的治療においては、患者のゲノム情報を収集して解析することで、薬剤応答性の違いをもたらす遺伝子タイプを明らかにすることが重要である。しかしながら、薬剤耐性の問題に代表されるように、がんは多種多様かつダイナミックな変異を生み出すため、個々の患者で耐性が起こるたびにゲノム解析を繰り返さなければならない事態に陥りかねない。われわれは、この状況に対処する方法として、計算機シミュレーションによって遺

伝子変異に伴う種々の分子標的薬の応答性を予測する新たなアプローチの開発に取り組んでいる。近年の計算機のハードウェア・ソフトウェアの急速な進歩によって、薬剤応答性の主要な決定因子である蛋白質と薬剤の結合親和性を高速かつ高精度に予測することが可能になってきた。本稿では、非小細胞肺がん(NSCLC)の薬剤耐性に焦点を当て、がん遺伝子産物と薬剤の精密な結合シミュレーションによって、耐性獲得の分子メカニズムおよび薬剤耐性の克服にアプローチした研究事例を紹介する。

In recent years, “precision medicine” based on personal genomics has been rapidly advancing. Particularly in molecular targeted therapy, it is important to analyze the genomic data of patients and clarify the genotypes that cause significant differences in drug responsiveness. However, as highlighted by the drug resistance problem, since cancer is always changing its biological system by producing various dynamic mutations, genome analysis would be required repeatedly every time resistance occurs in each patient. To avoid this, we have developed a computer simulation method to precisely predict the mutation-dependent responsiveness of molecular targeted drugs. Recent advances in computer hardware and software have enabled rapid and accurate prediction of protein-drug binding affinity, which is a major determinant of drug responsiveness. This paper focuses on drug resistance of non-small-cell lung cancer (NSCLC) and introduces case studies concerning the molecular mechanism of drug resistance and how to overcome it.

KEY WORDS

- ◆ゲノム医療
genomic medicine
- ◆非小細胞肺がん
NSCLC
- ◆ALK融合遺伝子
ALK fusion gene
- ◆RET融合遺伝子
RET fusion gene
- ◆上皮成長因子受容体
EGFR
- ◆分子シミュレーション
molecular simulation
- ◆結合親和性
protein-drug binding affinity

はじめに

これまでの医学は、生物学的な実験による実証を中心とした基礎研究と、実際の医療現場における臨床研究によって発展してきた。近年、基礎・臨床研究に加えて、これまで蓄積されてきた創薬・医療ビッグデータが今後の医療に活用されようとしている。たとえば、次世代シーケンサー(next generation sequencer ; NGS)が登場し、ゲノム解析技術が飛躍的に進歩したことによって、個人レベルで膨大な生体分子情報を取得することが可能となってきた。これらの個人ゲノム情報を集団レベルで解析することによって、一塩基多型(single nucleotide polymorphism ; SNP)や

配列繰り返し数の多型(copy number variation ; CNV)など、個人によってゲノム多様性があることがわかってきている。その一方で、国内外で実施されている種々のコホート研究やバイオバンクの構築に加えて、電子カルテが近年普及したことで、大量の実臨床データの蓄積が進んでいる。

「個人ゲノム情報」と「実臨床データ」の蓄積は、疾患の原因を遺伝子レベルで特定することを可能にし、同時に分子標的薬という新しい医薬品の概念を誕生させた。Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが慢性骨髄性白血病に対して大きな延命効果を示したことをきっかけに、分子標的治療はがんをはじめとする多くの疾患で多大な成果を上げてきた。現在においても、さまざまな疾患遺伝子が発見されつつあると同時に、新規の分子標的薬が次々