

et al., MCT. 2021, Munekage et al., Neoplasia. 2021)。現在、我々は切除不能および局所進行膵臓癌の2次治療に対する新規治療薬として GPC1-ADC の実用化を進めている。このような患者集団の中には gemcitabine 等の抗癌剤治療再発症例も含まれる。本研究では、化

学療法抵抗性膵臓癌に対する GPC1-ADC の抗腫瘍効果を *in vivo*, *in vitro* で解析し、膵臓癌に対する新規作用機序を持つ抗癌剤として GPC1-ADC を実用化するために必要な非臨床 POC を取得する。

〈個人研究〉

3次元トランスクリプトーム解析に基づく古典的抗がん剤の個別最適化の提案



臨床薬学講座 情報薬科学分野 氏 家 悠 貴

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、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。特に、分子標的薬の分野ではオシメルチニブの EGFR 遺伝子変異やイマチニブの BCR-ABL 融合遺伝子などの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、これらの適応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行われるが、これらの多くは効果予測バイオマーカーの存在が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。

従来のトランスクリプトーム解析は、統計的に有意な発現変動を示す遺伝子を抽出する発現変動解析 (DEG 解析) が主流となるが、この手法では比較的大

きな発現変動を示す遺伝子が検出されやすい傾向がある。本研究では、薬剤感受性の指標をラベルとした2値分類モデルを構築し、モデルが予測する際の各遺伝子の寄与度 (SHAP 値) を出力する。この SHAP 値と通常の DEG 解析によって得られる発現変化量と P 値を組み合わせた3次元遺伝子発現データとして解析し、DEG 解析では検出が困難な発現領域を含めたバイオマーカーの探索を行う予定である。

本研究は、遺伝子発現解析に AI 技術を駆使することで、従来の手法では見逃されていた重要なパスウェイや効果予測を可能とするバイオマーカー遺伝子セットを明らかにする。本手法により、治療反応性の予測が困難な古典的抗がん剤の個別化医療の発展が期待される。

〈個人研究〉

研究課題：去勢抵抗性前立腺癌に対するオラパリブの感受性や抵抗性に関与するゲノム異常の同定



泌尿器科学講座 前 川 滋 克

去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC: Castration-Resistant Prostate Cancer) は前立腺癌の進行した状態で、男性ホルモンの低下にも関わらず癌が進行し続ける状態を指し、転移を有する CRPC 患者の予後は3年未満と予後不良である。BRCA1/2 遺伝子は、乳癌や卵巣癌の発症リスクと関連付けられている遺伝子で、最近の研究により前立腺癌とも関連している可能性が示されている。近年、CRPC に対して、ポリアデノシン5ニリン酸リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤であるオラパリブが保険適応され、コンパニオン診断として BRCA1/2 遺伝子検査が盛んに行われるようになった。理論上、オラパリブは BRCA1/2 遺伝子変異を有する CRPC 患者に対して等しく抗腫瘍効果が得られるはずであるが、実際の効果には個人差を認める。こ

の理由として、BRCA1/2 の遺伝子変異による前立腺癌の臨床的特徴が異なる可能性、オラパリブの効果が BRCA1/2 以外の遺伝子変異に影響される可能性などが考えられるが明確にされていない。

本研究では、germline (生殖細胞系列) BRCA1/2 の病的変異を有する CRPC 患者を対象とし、診断時および去勢抵抗性獲得後の前立腺組織ならびにオラパリブ投与前に増悪が著しい組織のオラパリブ投与前後の腫瘍組織を用いて、アクトメッド社の ACTOnco + にて網羅的ゲノム解析を行うことにより、オラパリブ感受性や治療抵抗性の獲得のドライバーとなるゲノム異常を同定することを目的とする。