

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：16101  
研究種目：奨励研究  
研究期間：2022～2022  
課題番号：22H04290  
研究課題名 ビッグデータ解析と基礎研究の融合によるICI治療抵抗性克服へ向けたアプローチ

## 研究代表者

石田 俊介 (ISHIDA, Shunsuke)

徳島大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：免疫チェックポイント阻害剤（ICI）を用いた治療では、長期奏功を得られる癌患者が著しく増加した一方で、早期にICI治療抵抗性となる症例が多いことが問題となっている。ICI治療抵抗性の主な原因は、治療抵抗性遺伝子が同時多発的に発現している点にある。本研究では、遺伝子発現データベースを用いた多層的データマイニングによりICI治療抵抗性を克服する既存承認薬の組み合わせを探索した。遺伝子発現データベースを活用して複数のICI治療抵抗性関連遺伝子を抽出した。さらに、創薬ツールを用いて解析した結果、既存承認薬の2剤を併用した時に、ICI治療抵抗性関連遺伝子の発現が抑制されることを明らかにした。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、複数のデータベースを組み合わせたビッグデータ解析を活用した新たな切り口からICI治療耐性化に対する治療薬の開発という社会的要請の大きい課題に挑む、国内外で類を見ない独創的な研究である。疾患の多様性・複雑性を内包した医療ビッグデータを活用することで、ヒトにおける有効性や安全性が予測できるため、新規治療戦略を迅速に臨床応用に繋げることが可能になる。

研究分野：臨床薬理学

キーワード：免疫チェックポイント阻害剤 遺伝子発現データベース

## 1. 研究の目的

癌薬物療法のキードラッグとなった免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitors: ICI) を用いた治療では、従来の化学療法よりも長期奏功を得られる癌患者が著しく増加した一方で、早期の ICI 治療抵抗性により癌の進行を食い止められず予後不良となるケースが 40% 以上存在すると報告されている (Zou et al., *Science Translational Medicine*, 2016)。ICI 治療抵抗性の主な原因は、免疫チェックポイント分子以外に多数存在する治療抵抗性遺伝子が同時多発的に発現している点にある。したがって、ICI 治療抵抗性による予後不良を回避するためには、治療抵抗性に関わる全ての遺伝子を標的にする必要があるが、一つの薬剤で作用させることは困難である。この問題を解決する手法として、治療抵抗性遺伝子を抑制する薬剤を組み合わせることで、多数の治療抵抗性遺伝子を網羅的に抑制し、ICI 治療抵抗性を克服できると着想した。

本研究では、遺伝子発現データベースを用いた多層のデータマイニングにより ICI 治療抵抗性を克服する既存承認薬の組み合わせを探索した。

## 2. 研究成果

370 万サンプル以上のデータが蓄積された世界最大規模の遺伝子発現データベース (GEO) を活用し、ICI 治療抵抗性に関与する遺伝子の発現変動を詳細に解析した結果、NQO1, CD24 などが耐性化関連遺伝子であることを明らかにした (図 1)。

さらに、遺伝子発現データベース解析から抽出された耐性化関連遺伝子群の発現変動に着目し、米国 NIH が公開するトランスクリプトームデータベース (LINCS) を用いて、薬剤-遺伝子発現変動パターンの中から最適な薬剤を探索した。

既存承認薬約 1200 の中から、最適な薬剤組み合わせを抽出した結果、狭心症治療薬ジゴキシンおよび抗原虫薬エメチンの 2 剤を併用した時に、ICI 治療抵抗性関連遺伝子の発現が抑制されることを明らかにした。

今後、ICI 治療への抵抗性が認められる肺がん (3LL) およびメラノーマ (B16F1, B16F10) 細胞株を用いて担癌モデルマウスを作製し、ジゴキシンとエメチンによる ICI 治療抵抗性効果を検証する必要があると考える。

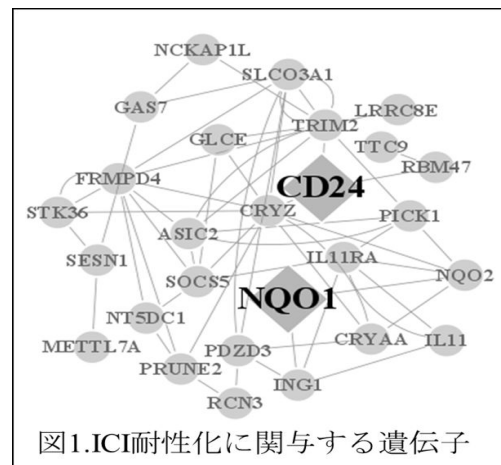


図1. ICI耐性化に関与する遺伝子

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nishiuchi Shiori, Yagi Kenta, Saito Hiroumi, Zamami Yoshito, Niimura Takahiro, Miyata Koji, Sakamoto Yoshika, Fukunaga Kimiko, Ishida Shunsuke, Hamano Hirofumi, Aizawa Fuka, Goda Mitsuhiro, Chuma Masayuki, Izawa-Ishizawa Yuki, Nawa Hideki, Yanagawa Hiroaki, Kanda Yasunari, Ishizawa Keisuke	4. 巻 928
2. 論文標題 Investigation of drugs for the prevention of doxorubicin-induced cardiac events using big data analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 175083 ~ 175083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2022.175083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chuma Masayuki, Hamano Hirofumi, Bando Takashi, Kondo Masateru, Okada Naoto, Izumi Yuki, Ishida Shunsuke, Yoshioka Toshihiko, Asada Mizuho, Niimura Takahiro, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Goda Mitsuhiro, Miyata Koji, Yagi Kenta, Tasaki Yoshikazu, Ishizawa Keisuke	4. 巻 131
2. 論文標題 Non recovery of vancomycin associated nephrotoxicity is related to worsening survival outcomes: Combined retrospective analyses of two real world databases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	6. 最初と最後の頁 525 ~ 535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcpt.13799	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 運天 拓人, 濱野 裕章, 新村 貴博, 内田 和志, 友近 七海, 宮田 晃志, 石田 俊介, 合田 光寛, 八木 健太, 相澤 風花, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 PD-1ノックアウトマウスを用いた免疫チェックポイント阻害剤関連心筋炎の病態モデル開発
3. 学会等名 第61回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八木 健太, 丸尾 陽成, 石田 俊介, 鍛冶園 誠, 相澤 風花, 新村 貴博, 石澤 有紀, 濱野 裕章, 合田 光寛, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 ペバシズマブ治療継続にプロトンポンプ阻害剤、ポノプラザンが与える影響
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------