

## 大腸がんの個別化医療に向けての薬剤探索：網羅的キナーゼ活性解析と薬剤感受性試験を用いて

野口玲<sup>1)</sup>、安達雄輝<sup>1)</sup>、小野拓也<sup>1)</sup>、吉松有紀<sup>2)</sup>、  
佐々木一樹<sup>3)</sup>、近藤格<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 国立がん研究センター研究所希少がん研究分野、<sup>2)</sup> 栃木県立がんセンター研究所、  
<sup>3)</sup> 佐々木研究所附属佐々木研究所ペプチドミクス研究部

【背景・目的】大腸がんは分子背景が多種多様であり、単一の疾患とはとらえ難いため、症例それぞれに対応した治療を行う必要がある。昨今、大腸がんの分子背景を解明するために、治療標的候補の遺伝子変化を同定するべくゲノム解析が行われているが、同定された変化に対応する薬剤が必ずしも奏効するわけではない。さらに、大腸がんの個別化医療を行うために、症例の腫瘍組織を用いて薬剤感受性試験を行い、薬剤を同定するのが理想的であるが、多種類の抗がん剤を試すには腫瘍量が大量に必要であり、現実的には不可能である。すなわち、大腸がんの治療薬の探索には、ゲノム解析や腫瘍組織を用いた薬剤感受性試験とは異なるアプローチを行う必要がある。そこで我々は、大腸がんの個別化医療に向けた薬剤探索を行うために、3段階のアプローチを考えた。①ゲノム解析の代わりにキナーゼ活性解析で治療標的を同定する ②腫瘍組織の薬剤感受性試験の代わりに細胞株を用いて薬剤感受性試験を行い、薬剤を探す ③キナーゼ活性異常と薬剤感受性が相関するバイオマーカーを探す このアプローチにて、大腸がんの治療標的・標的薬剤・薬剤応答予測バイオマーカーを同定することを目的とした。

【方法】6種類の大腸がん細胞株、16症例の大腸がんの腫瘍とペアの正常組織において、三次元ペプチドアレイを用いて、網羅的キナーゼ活性解析を行った。腫瘍と正常組織の基質ペプチドシグナル値を比較し、腫瘍特異的なキナーゼの推測を Kinase-substrate enrichment analysis

(KSEA) で行った。FDA 承認されたチロシンキナーゼ阻害薬 60 剤を用いて、細胞株において薬剤感受性試験を行った。キナーゼ活性プロファイルと薬剤感受性データを統合し、標的キナーゼと対応するキナーゼ阻害薬を同定し、薬剤応答について調べた。

【結果】網羅的キナーゼ活性解析から 181 基質ペプチドのシグナル値が得られた。KSEA を行い、43 キナーゼを推定した。正常組織に比較して、VEGFR1、PDGFRB、JAK3、SYK、MAP2K4、INSR が有意に腫瘍組織で活性化していた。大腸がん正常・腫瘍組織・大腸がん細胞株から得られた基質ペプチドは、細胞株は正常組織に比べてより腫瘍組織と相関が高かった。細胞株の薬剤感受性データとキナーゼ活性プロファイルを統合したところ、EGFR のキナーゼ活性は 3 種類のキナーゼ阻害薬の薬剤感受性において高い相関関係を示した。

【結論】腫瘍組織のキナーゼ活性プロファイルは細胞株に保持されていることを示した。また細胞株のキナーゼ活性プロファイルと薬剤感受性データを統合することで、チロシンキナーゼ阻害薬の薬剤応答予測バイオマーカーを同定できた。我々の統合的なアプローチは個別化医療に有用な薬剤応答予測バイオマーカーを同定し、キナーゼ活性プロファイルの潜在的な可能性を示した。