

(様式 1-2)

提出日：2021 年 4 月 20 日

2020 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名		BRAF 変異腫瘍に対する個別化治療のための変異タンパク機能予測モデルの開発	
研究代表者	氏名	衣斐 寛倫	
	所属機関名・部局名	愛知県がんセンター がん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野	
	職名	分野長	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)		<input type="radio"/>	共同研究員
		<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題
		<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題
		<input type="radio"/>	客員フェロー
蛋白研受入担当教員名		水口賢司	
<p>代表的がん遺伝子である BRAF の変異は、変異タンパクのキナーゼ活性と二量体形成の必要性および上流シグナルに対する依存度により、機能的に 3 つのサブタイプ (Class 1-3 mutant) と non-functional mutant に分類される。代表者は、各サブタイプのシグナル伝達系の状態を解明することで BRAF 変異腫瘍に対するサブタイプ別の治療法を提唱し (Cancer Discovery 2012, Oncogene 2018, CCR 2019)、AMED 臨床研究・治験推進研究事業において BRAF non-V600 変異に対する医師主導治験の開始につなげてきた。機能不明変異についても、迅速なサブタイプ分類ができれば申請者の報告に準じて適切な治療の選択が可能になり、がん遺伝子パネル検査による治療法への到達割合の向上につながる。しかし、個々の変異の実験的機能評価によるサブタイプ分類は煩雑であり、臨床的に変異情報からの高精度機能予測モデルの構築が喫緊の課題である。本研究課題では、代表者の wet の系での機能不明変異のサブタイプ分類の結果と、既知の変異の情報を用いて、水口研究室が機械学習による分類法の構築を行い、新規 BRAF 遺伝子変異の迅速なサブタイプ分類を可能にするシステムの開発を行うことが目的である。機械学習には、機能分類がされた変異 BRAF タンパクのデータが必要であるため、本年度は WET の実験系を用い、機能不明の BRAF 変異についてその機能性評価を行った。アッセイ系の構築に時間を要したこと、新型コロナウイルス感染症の拡大により実験・試薬などに制限を認めため、やや進捗が遅れているが、TCGA などのがんの遺伝子解析データベースや Clinvar などの遺伝子変異データベースより抽出した、約 120 種類の BRAF 変異について評価を進めており、約 80 個について評価を完了した。次年度中盤までに必要な WET のデータの取得を行い、機械学習モデルの構築を開始する予定である。</p>			