

2022 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## 研究成果報告書

(1) **事業名** (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) **研究代表者**

氏名：衣斐寛倫

所属機関名・部局名・職名：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 分野長

(3) **研究課題名** (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

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

(4) **蛋白質研究所受入担当教員**

教員名：水口賢司

(研究室名：計算生物学研究室)

(5) **研究成果の概要 (公開)**

**\*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内で記載。**

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。本研究では、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。代表者の wet の系を用いた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、患者由来細胞株等を利用して予測法の検証を行う。必要に応じて蛋白研の計算機システムを利用する。現在細胞株を用いて得られた実験結果について、構造からサブタイプ分類の説明ができるかどうか、また機械学習によるサブタイプ分類の可能性について検討を行っている。