ユーザー発表 1

DBKEROの活用“肺がん細胞パネルの薬剤応答マルチオミクスデータの解析”

小野寺 圭一
富士フイルム株式会社医薬品ヘルスケア研究所 研究員

本講演では、DBKERO（http://kero.hgc.jp/）に収載されているがん細胞のマルチオミクスパネルをもとに推進した薬剤応答データの収集および解析について紹介する（**図**；論文投稿中）。

本研究グループでは、がん細胞における遺伝子発現・転写制御異常を層別化し、がんの新規治療標的を探索するために、DBKEROに収載された豊富な多層オミクス情報の付随した23肺腺癌細胞株に対して、標的分子が明らかとなっている95個の標準化合物を用いて刺激を行い、エピゲノムおよびトランスクリプトーム変動を解析した。様々な濃度および処理時間で薬剤刺激したがん細胞より、3,240のRNA-seqおよび3,393のATAC-seqライブラリを調製、シークエンス解析に供した。安価かつ簡便にライブラリ調製を行うために、単一細胞シークエンス解析プラットフォームを活用し、96ウェルプレートベースのライブラリ調製手法を構築した。

本研究では、まず共発現モジュールを中心に肺がん細胞株のマルチオミクス情報を統合し、それぞれの細胞株において薬剤感受性に関わるモジュールを同定、それらモジュールの発現パターンを制御しうる薬剤を探索した。その結果、単剤もしくは複数化合物の組み合わせで、モジュールの遺伝子発現・転写制御状態を制御できる可能性を示唆した。特に、エピゲノム作動薬の一つであるBET阻害剤が、KEAP1-NFE2L2を中心としたモジュールの制御に重要な役割を果たす可能性を見出した（**図右**）。このように、本研究では、薬剤刺激下のエピゲノムおよびトランスクリプトーム摂動を詳細に解析することによって、モジュールおよび多層オミクスステータスを効率よく制御する合理的な新規薬剤併用候補を同定する手法を提案した。また、がんの治療標的となりうる特徴的なモジュールを組み合わせることで、肺がんを多層オミクスレベルで新規層別化できる可能性を示した。

豊富なオミクスデータを基盤に、薬剤刺激に対するマルチオミクスプロファイルの変動を網羅的に解析し、薬剤の単剤および併用効果を予測、検証することによって、より合理的かつ効率的ながんの治療戦略の開発が可能となるのではないかと考えられる。

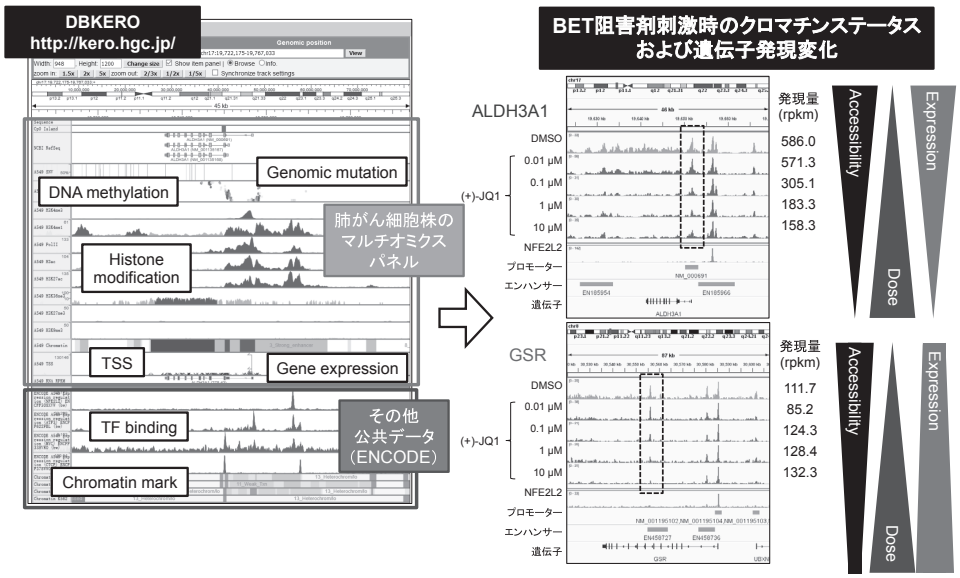

図 DBKEROの多層オミクスパネルと薬剤刺激応答データの例