

201438120A

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

標的タンパク質絶対定量情報を基盤とする悪性脳腫瘍の
分子標的療法に関する臨床的特性の分子基盤解明

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 立川 正憲

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立大学法人東北大学が実施した平成26年度「標的タンパク質絶対定量情報を基盤とする悪性脳腫瘍の分子標的療法に関する臨床的特性の分子基盤解明」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

標的タンパク質絶対定量情報を基盤とする悪性脳腫瘍の
分子標的療法に関する臨床的特性の分子基盤解明

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 立川 正憲

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立大学法人東北大学が実施した平成26年度「標的タンパク質絶対定量情報を基盤とする悪性脳腫瘍の分子標的療法に関する臨床的特性の分子基盤解明」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括） 標的タンパク質絶対定量情報を基盤とする悪性脳腫瘍の分子標的療法に関する 臨床的特性の分子基盤解明 立川正憲	-----	1
II. 委託業務成果報告（業務項目）		
1. 増殖因子受容体及び下流増殖シグナルタンパク質の絶対発現量プロファイルの 構築と個人差の解明 立川正憲	-----	4
2. 標的タンパク質の絶対定量プロファイルと臨床薬理学的情報との相関性解明 立川正憲、中田光俊	-----	6
3. 標的タンパク質の絶対発現量プロファイルに基づいた分子標的薬の選択基準の構築 立川正憲	-----	8
III. 学会等発表実績	-----	10
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	11

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

標的タンパク質絶対定量情報を基盤とする悪性脳腫瘍の
分子標的療法に関する臨床的特性の分子基盤解明

業務主任者 立川 正憲 東北大学大学院薬学研究科准教授

研究要旨

悪性脳腫瘍は、5年生存率6%と極めて予後不良の難治がんである。本研究は、分子標的薬の薬効標的となるタンパク質の絶対発現量プロファイルに基づく、次世代型の悪性脳腫瘍オーダーメイド・タンパク質医療（コンパニオン診断技術）の創出を目指している。本年度は、タンパク質の高感度絶対定量法を用いて、悪性脳腫瘍における薬効標的分子の絶対発現量プロファイルを構築し、悪性脳腫瘍の臨床薬理学特性の分子基盤を解明することを目的とした。摘出手術で得られた悪性脳腫瘍glioblastoma multiforme (GBM) 組織、及び分子標的薬に感受性の異なるglioblastoma細胞株について、薬効標的タンパク質の絶対発現量プロファイルを決定した。GBM組織では、薬効標的分子である上皮成長因子受容体 (EGFR), 血小板由来成長因子受容体 (PDGFR), ERBB2/HER2, VEGFRなど複数の増殖因子受容体が検出され、発現量に顕著な個人差が認められた。さらに、摘出後瞬間凍結したGBM組織検体を用いて、増殖因子受容体のリン酸化修飾体発現量を決定し、リン酸化率を算出した結果、検体毎に、リン酸化率の変動が示された。Glioblastoma細胞株では、過去に報告されている分子標的薬の感受性と、増殖因子受容体群の絶対発現量との間に、特徴的な関連性が見出された。以上の結果から、悪性脳腫瘍組織における薬効標的分子の絶対発現量プロファイルが、分子標的薬適応対象の患者層別化の基準となる可能性が示された。

業務項目1. 増殖因子受容体及び下流増殖シグナルタンパク質の絶対発現量プロファイルの構築と個人差の解明

担当責任者:立川正憲・東北大学大学院薬学研究科准教授

業務項目2. 標的タンパク質の絶対定量プロファイルと臨床薬理学的情報との相関性解明

担当責任者:立川正憲・東北大学大学院薬学研究科准教授、中田光俊・金沢大学医薬保健研究域医学系教授

業務項目3. 標的タンパク質の絶対発現量プロファイルに基づいた分子標的薬の選択基準の構築

担当責任者:立川正憲・東北大学大学院薬学研究科准教授

A. 研究目的

悪性脳腫瘍は、5年生存率6%と極めて予後不良の難治がんである。悪性脳腫瘍に対する有効な分子標的薬療法の個別化の方法論を構築することは、早期発見と合わせて推進すべきであり、がん対策計画上緊急性の高い課題である。平成25年に発表された健康・医療戦略によると、がん克服に向けたオーダーメイド・ゲノム医療の実用化研究が主要な政策課題として推進されている。分子標的薬の標的タンパク質の絶対発現量は、活性と直接関連するため、遺伝子変異診断に加えて分子標的薬の有効性を診断する優れた指標になると考えられる。本研究の最終目標は、悪性脳腫瘍に対する分子標的薬療法のProof-of-Conceptの構築であり、「タンパク質の絶対定量プロファイルに基づく次世代型のオーダーメイド・タンパク質医療（コンパニオン診断技術）」の創出を目指している。特に、エビデンスの蓄積による有効な分子標的薬の選択は、外科

的手術による完治が困難な難治性がんに対し、既存の分子標的薬の適応拡大によるがん治療成績の向上が期待されるだけでなく、臨床試験段階における奏効率の上昇にもつながる可能性が高い。これまでに、標的タンパク質の絶対定量技術を脳腫瘍手術検体に適応した結果、絶対発現プロファイル決定による個別・層別化療法の有効である事を示唆する臨床データを取得した (*Neuropathol Appl Neurobiol* 38:105-110, 2012)。そこで本研究では、標的タンパク質の高感度絶対定量法によって決定される絶対発現量プロファイルを基盤として、悪性脳腫瘍の臨床特性の分子基盤を解明することを目的とした。特に平成26年度は、悪性脳腫瘍 *glioblastoma multiforme* (GBM) における分子標的薬の薬効を患者層別に規定する分子基盤を構築することを目的とした。

B. 研究方法

分子標的薬の薬効標的となる増殖因子受容体 (上皮成長因子受容体 EGFR, ERBB2/HER2, 血小板由来成長因子受容体 PDGFR, VEGFR, MET, RET, IGFR, CD33, CD37, c-kit, FLT3, mTOR など) 及び下流シグナルタンパク質 (キナーゼなど) のアミノ酸配列を基に、独自の *in silico* 選択基準を用いて高速液体クロマトグラフィー-接続型タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いた定量に適したトリプシン消化ペプチド配列を選択した。一部の標的タンパク質については、1タンパク質に対し、バリエーションを考慮した複数の定量標的ペプチドを選択した。増殖因子受容体の活性本体である自己リン酸化量の定量には、リン酸化ペプチドを定量標的部位として設定した。設計した定量標的ペプチドについて安定同位体標識及び非標識ペプチドを合成した。ペプチド溶液濃度をアミノ酸分析によって決定するとともに、定量標的ペプチドに対し、LC-MS/MSを用いて検量線を作成した。標的タンパク質の絶対発現量プロファイルの構築には、GBMの手術切除検体及び *glioblastoma* 細胞株から、タンパク質抽出物 (細胞膜画分及び細胞質画分) を調整し、可溶化後還元アルキル化及びトリプシン消化を行い、サンプル中の標的ペプチドを定量解析した。

(倫理面への配慮)

タンパク質解析研究への活用に対し、同意が得られているGBM組織検体を対象として、解析を行った。検体は匿名化され、金沢大学医薬保健研究域医学系及び東北大学大学院薬学研究科倫理委員会の承認のもと、個人への人権の対策を講じた上で解析を実施した。

C. 研究結果

1. 薬効標的分子群のタンパク質絶対発現量プロファイルの構築と個人差・臨床薬理情報との相関性解明

分子標的薬の薬効標的となる増殖因子受容体、及び下流シグナルタンパク質の一斉定量系を構築した。同時に、自己リン酸化部位を定量標的ペプチドとして、活性本体であるリン酸化修飾された増殖因子受容体タンパク質の定量法及び手術検体におけるサンプル前処理方法を確立した。

摘出手術 *on site* で得られたGBM組織検体、及び分子標的薬に感受性の異なる *glioblastoma* 細胞株について、標的タンパク質の絶対発現量プロファイルを決定した。その結果、分子標的治療の薬効標的分子であるEGFR, PDGFR, ERBB2/HER2, VEGFRなど複数の増殖因子受容体の発現が示された。GBM組織検体では、ほぼ全例で検出された増殖因子受容体が存在し、検体間における発現量差は、最大で約2,000倍であった。リン酸化・非リン酸化を区別しないこの増殖因子受容体の発現量は、無増悪生存期間との間に顕著な相関性は検出されなかった。一方で、この増殖因子受容体の低発現群の検体では、それと異なる増殖因子受容体の発現が検出される傾向があった。さらに、摘出後瞬間凍結したGBM組織検体を用いて、リン酸化修飾特異的な増殖因子受容体発現量を決定し、リン酸化率を算出した。検体毎に、リン酸化率は大きく変動していた。*Glioblastoma* 細胞株では、過去に報告されている分子標的薬の感受性と、増殖因子受容体群の絶対発現量との間に、特徴的な関連性が見出された。

2. 薬効標的分子群の絶対定量値に基づく分子標的薬の選択基準の構築 分子標的薬に感受性の異なる *glioblastoma*

細胞株を用いて、増殖因子受容体群の絶対発現量プロファイルを構築した。特に、分子標的薬sunitinibの細胞増殖阻害活性は、薬効標的である増殖因子受容体の絶対発現量を指標とした場合に、予測可能であった。さらに、活性本体であるリン酸化修飾受容体の絶対発現量との相関性解明を進めている。

D. 考察

本研究結果から、手術で摘出された悪性脳腫瘍検体における薬効標的タンパク質の絶対発現量プロファイルが、分子標的薬適応対象の患者層別化の基準となる可能性が示された。さらに、薬効標的タンパク質発現の個人差は、分子標的療法における感受性の規定因子となる可能性があり、患者個人の薬効標的タンパク質発現情報に基づく分子標的薬選択の重要性が示唆された。

E. 結論

悪性脳腫瘍における分子標的薬感受性の規定要因を、薬効標的タンパク質の絶対発現量の観点から解析した。特に本年度は、ヒトGBM組織検体、及びglioblastoma細胞株における分子標的療法の標的候補分子の標的タンパク質発現プロファイルを構築した。さらに、glioblastoma細胞株において、発現プロファイルに基づく分子標的薬の選択基準の構築が有用である可能性が示された。

F. 健康危険情報

本研究では現在のところ健康に危険を及ぼす可能性はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 立川正憲：質量分析を用いた薬学研究的の臨床応用：タンパク質定量情報を個別化・層別化医療へ活かすには、JASIS2014シンポジウム-医療機器としての質量分析計の最前線-、2014年9月4日、千葉
2. Tachikawa M., Plasticity and robustness of the blood-brain-barrier transporters, channels, and receptors: a study of advanced quantitative targeted proteomics, 19th North American ISSX/29th JSSX Meeting, October 21, 2014, San Francisco, USA
3. 立川正憲、内田康雄、大槻純男、寺崎哲也：血液脳関門ファーマコプロテオミクスに立脚した中枢疾患創薬の提言、日本薬学会第135年会、2015年3月28日、神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

増殖因子受容体及び下流増殖シグナルタンパク質の
絶対発現量プロファイルの構築と個人差の解明

担当責任者 立川 正憲 東北大学大学院薬学研究科准教授

研究要旨

本研究は、悪性脳腫瘍glioblastoma multiforme (GBM) の手術検体を用いて、分子標的薬の薬効標的で腫瘍増殖に主要な役割を果たす増殖因子受容体や、下流シグナル伝達タンパク質のリン酸化修飾を含めた絶対発現量プロファイルを決定するとともに、その個人差を解明することを目的とした。GBM組織では、薬効標的分子である上皮成長因子受容体 (EGFR)、血小板由来成長因子受容体 (PDGFR)、ERBB2/HER2、VEGFRなど複数の増殖因子受容体が検出され、それらの発現量プロファイルに顕著な個人差が示された。さらに、摘出後瞬間凍結したGBM組織検体を用いて、リン酸化修飾特異的な増殖因子受容体発現量を決定し、リン酸化率を算出した結果、検体毎にリン酸化率の変動が示された。以上の結果から、GBM組織における薬効標的分子の絶対発現量プロファイルが、分子標的薬適応対象の患者層別化の規定因子となる可能性が示された。

A. 研究目的

分子標的薬の感受性を決める規定因子として、薬効標的分子である増殖因子受容体や下流シグナル伝達タンパク質の発現の有無があげられる。これらの分子の発現は、個別解析ではなく包括的な解析を行い、多数の分子の中から分子標的薬感受性の個人差に寄与する因子を同定する必要がある。近年、液体クロマトグラフィー接続型質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いたタンパク質絶対定量法によって、一回の試料分析によって複数の膜タンパク質や細胞質タンパク質の一斉定量が可能となった (*Pharm Res* 25:1469-83, 2008)。そこで本研究は、悪性脳腫瘍の手術検体を用いて、分子標的薬の薬効標的で腫瘍増殖に主要な役割を果たす増殖因子受容体や、下流シグナル伝達タンパク質のリン酸化修飾を含めた絶対発現量プロファイルを決定するとともに、その個人差を解明することを目的とした。

B. 研究方法

分子標的薬の薬効標的となる増殖因子受容体 (上皮成長因子受容体EGFR, ERBB2/HER2, 血小板由来成長因子受容体PDGFR, VEGFR, MET, RET, IGF1R, CD33, CD37, c-kit, FLT3,

mTORなど) 及び下流シグナルタンパク質 (キナーゼなど) のアミノ酸配列を基に、独自の *in silico* 選択基準を用いて高速液体クロマトグラフィー接続型タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いた定量に適したトリプシン消化ペプチド配列を選択した。一部の標的タンパク質については、1タンパク質に対し、バリエーションを考慮した複数の定量標的ペプチドを選択した。増殖因子受容体の活性本体である自己リン酸化量の定量には、リン酸化ペプチドを定量標的部位として設定した。定量標的ペプチドについて安定同位体標識及び非標識ペプチドを合成した。ペプチド溶液濃度をアミノ酸分析によって決定するとともに、定量標的ペプチドに対し、LC-MS/MSを用いて検量線を作成した。標的タンパク質の絶対発現量プロファイルの構築には、GBMの手術切除検体を用い、タンパク質抽出物 (細胞膜画分及び細胞質画分) を調整し、可溶化後還元アルキル化及びトリプシン消化を行い、サンプル中の標的ペプチドを定量解析した。

(倫理面への配慮)

タンパク質解析研究への活用に対し同意が得られている脳腫瘍検体を対象として、解析を行った。検体は匿名化され、金沢大学医

薬保健研究域医学系及び東北大学大学院薬学研究科倫理委員会の承認のもと、個人への人権の対策を講じた上で解析を実施した。

C. 研究結果

分子標的薬の薬効標的となる増殖因子受容体、及び下流シグナルタンパク質の一斉絶対定量系を構築した。同時に、自己リン酸化部位を定量標的ペプチドとして、活性本体であるリン酸化修飾増殖因子受容体タンパク質の定量法及び手術検体におけるサンプル前処理方法を確立した。

摘出手術で得られたGBM組織検体において、標的タンパク質の絶対発現量プロファイルを決定した。その結果、分子標的治療の薬効標的分子であるEGFR, PDGFR, ERBB2/HER2, VEGFRなど複数の増殖因子受容体の発現が示された。GBM新鮮手術検体では、ほぼ全例で検出された増殖因子受容体が存在し、検体間における発現量差は、最大で約2,000倍であった。一方で、この増殖因子受容体の低発現群の検体では、それと異なる増殖因子受容体の発現が検出される傾向があった。さらに、摘出後瞬間凍結した悪性脳腫瘍検体を用いて、リン酸化修飾特異的な増殖因子受容体発現量を決定し、リン酸化率を算出した。検体ごとに、リン酸化率の変動が示された。

D. 考察

悪性脳腫瘍組織においてEGFR, PDGFR, ERBB2/HER2, VEGFR1, VEGFR2などの分子標的薬標的分子の発現が遺伝子やタンパク質レベルで報告されており、本研究では、発現分子種の観点から過去の報告と一致する結果を得た。一方で、これまでの分析手法は遺伝子レベルでの一斉解析、又はタンパク質の発現の有無を個別に解析する手法に限られており、細胞膜上におけるタンパク質発現量の比較解析を可能とする絶対定量プロファイリングが、悪性脳腫瘍の分子基盤を解明するうえで不可欠であった。本研究によって明らかにされた、薬効標的タンパク質の絶対発現量プロファイルの個人差は大きく、分子標的

療法における感受性の規定因子となる可能性が示された。本成果は、患者個人の薬効標的タンパク質発現情報に基づく分子標的薬選択の有用性を示す成果として位置づけられる。

E. 結論

ヒトGBM組織検体において、分子標的薬の薬効標的タンパク質発現プロファイルの構築に成功し、その個人差を解明した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 1. 立川正憲：質量分析を用いた薬学研究的臨床応用：タンパク質定量情報を個別化・層別化医療へ活かすには、JASIS2014 シンポジウム-医療機器としての質量分析計の最前線-、2014年9月4日、千葉
 2. Tachikawa M., Plasticity and robustness of the blood-brain-barrier transporters, channels, and receptors: a study of advanced quantitative targeted proteomics, 19th North American ISSX/29th JSSX Meeting, October 21, 2014, San Francisco, USA
 3. 立川正憲、内田 康雄、大槻 純男、寺崎 哲也：血液脳関門ファーマコプロテオミクスに立脚した中枢疾患創薬の提言、日本薬学会第135年会、2015年3月28日、神戸

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

標的タンパク質の絶対定量プロファイルと臨床薬理学的情報との相関性解明

担当責任者 立川 正憲 東北大学大学院薬学研究科准教授
中田 光俊 金沢大学医薬保健研究域医学系教授

研究要旨

本研究は、悪性脳腫瘍glioblastoma multiforme (GBM) の手術検体、及び分子標的薬に対して異なる感受性を示すglioblastoma細胞株を用いて決定した、分子標的薬の薬効標的となる増殖因子受容体や、下流シグナル伝達タンパク質のリン酸化修飾を含めた絶対発現量プロファイルと、臨床薬理学的情報との相関関係を解明することを目的とした。GBM組織検体におけるリン酸化・非リン酸化を区別しない増殖因子受容体の発現量は、無増悪生存期間及び全生存期間との間に顕著な相関性は検出されなかった。GBM組織検体を用いて決定した増殖因子受容体のリン酸化率は、検体毎に大きく変動していた。さらに、glioblastoma細胞株における薬効標的タンパク質の絶対発現量プロファイルは、過去に報告されている分子標的薬の感受性の異なる2種の細胞株間で大きく異なっていた。以上の結果から、リン酸化修飾を含めた、薬効標的タンパク質の絶対発現量プロファイルが、異なる臨床薬理特性を有する患者群の層別化を規定する因子となり得ることが示唆された。

A. 研究目的

本研究は、悪性脳腫瘍 glioblastoma multiforme (GBM) の手術検体、及び分子標的薬に対して異なる感受性を示す glioblastoma細胞株を用いて決定した、分子標的薬の薬効標的となる増殖因子受容体や、下流シグナル伝達タンパク質のリン酸化修飾を含めた絶対発現量プロファイルと、臨床・薬理学的情報との相関関係を解明することを目的とした。

B. 研究方法

GBMの手術切除検体、及びglioblastoma細胞株における標的タンパク質の絶対発現量プロファイルの構築には、業務項目-増殖因子受容体及び下流増殖シグナルタンパク質の絶対発現量プロファイルの構築と個人差の解明-に記載した標的タンパク質絶対定量法を用いた。

（倫理面への配慮）

タンパク質解析研究への活用に対し同意が得られている脳腫瘍検体を対象として、解析を行った。検体は匿名化され、金沢大学医薬保健研究域医学系及び東北大学大学院薬

学研究科倫理委員会の承認のもと、個人への人権の対策を講じた上で解析を実施した。

C. 研究結果

GBM組織検体におけるリン酸化・非リン酸化を区別しない増殖因子受容体の発現量は、無増悪生存期間 (Overall survival) 及び全生存期間 (Progression-free survival) との間に顕著な相関性は検出されなかった。摘出後瞬間凍結したGBM組織検体を用いて決定したEGFRのリン酸化率は、検体ごとに大きく変動していた。さらに、glioblastoma細胞株における薬効標的タンパク質の絶対発現量プロファイルは、過去に報告されている分子標的薬の感受性の異なる2種の細胞株間で大きく異なっていた。

D. 考察

GBM組織検体において、リン酸化・非リン酸化体を区別しない増殖因子受容体の発現量は、患者予後と必ずしも相関を示さなかった。一方で、GBM組織検体を用いて決定した増殖因子受容体のリン酸化率は、検体毎に大きく変動したことから、活性本体であるリン

酸化体の発現量と臨床特性との相関解析を進めていく必要がある。以上の結果から、リン酸化修飾体を含めた、薬効標的タンパク質の絶対発現量プロファイルが、異なる臨床薬理特性を有する患者群の層別化を規定する因子である可能性が示された。さらに、手術で摘出された悪性脳腫瘍における薬効標的分子の絶対発現量プロファイルが、分子標的薬適応対象の患者層別化の基準となる可能性が提示された。

E. 結論

GBM組織検体におけるリン酸化・非リン酸化体を区別しない増殖因子受容体の発現量は、患者予後と必ずしも相関を示さなかった。一方で、glioblastoma細胞株における薬効標的タンパク質の絶対発現量プロファイルは、分子標的薬の感受性の異なる2種の細胞株間で大きく異なることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 1. 立川正憲：質量分析を用いた薬学研究の臨床応用：タンパク質定量情報を個別化・層別化医療へ活かすには、JASIS2014 シンポジウム-医療機器としての質量分析計の最前線-、2014年9月4日、千葉

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

標的タンパク質の絶対発現量プロファイルに基づいた分子標的薬の選択基準の構築

担当責任者 立川 正憲 東北大学大学院薬学研究科准教授

研究要旨

本研究は、分子標的薬に対する感受性の異なるglioblastoma細胞株において決定される分子標的薬の薬効標的タンパク質群の絶対定量プロファイルに基づき、分子標的薬の選択基準を構築することを目的とした。感受性の異なる2種のglioblastoma細胞株を用いて、増殖因子受容体群の絶対発現量プロファイルを構築した。その結果、増殖因子受容体群の絶対発現量プロファイルと、glioblastoma細胞の分子標的薬に対する感受性とに、特徴的な関連性が見出された。特に、分子標的薬sunitinibのがん細胞増殖阻害活性は、薬効標的となる増殖因子受容体群の絶対発現量を指標とした場合に、予測可能であった。以上の結果から、薬効標的分子の絶対発現量プロファイルが、分子標的薬適応対象の選択基準となる可能性が示された。

A. 研究目的

本研究は、glioblastoma細胞株において決定される分子標的薬の薬効標的タンパク質の絶対定量プロファイルに基づき、分子標的薬の選択基準を構築することを目的とした。具体的には、薬効標的タンパク質の絶対定量プロファイルと、選択された増殖因子受容体に対する分子標的薬のがん細胞増殖抑制効果との相関性を解析した。

B. 研究方法

Glioblastoma細胞株における標的タンパク質の絶対発現量プロファイルの構築には、業務項目-増殖因子受容体及び下流増殖シグナルタンパク質の絶対発現量プロファイルの構築と個人差の解明-に記載した標的タンパク質絶対定量法を用いた。Glioblastoma細胞株において決定された絶対定量プロファイルに基づいて選択された増殖因子受容体に対する分子標的薬を暴露させ、がん細胞増殖速度の変化を解析した。

C. 研究結果

分子標的薬に異なる感受性を示す2種のglioblastoma細胞株を用いて、増殖因子受容体群の絶対発現量プロファイルを構築した。増殖因子受容体群の絶対発現量プロファイルと、glioblastoma細胞の分子標的薬に対す

る感受性とに、特徴的な関連性が見出された。特に、分子標的薬sunitinibの細胞増殖阻害活性は、薬効標的である増殖因子受容体の絶対発現量を指標とした場合に、予測可能であった。さらに、活性本体であるリン酸化修飾受容体の絶対発現量との相関性解析を進めている。

D. 考察

本研究結果から、薬効標的分子の絶対発現量プロファイルが、分子標的薬適応対象の選択基準となる可能性が示された。薬効標的タンパク質発現の個人差は、分子標的療法における感受性の規定因子となる可能性があり、患者個人の薬効標的タンパク質発現情報に基づく分子標的薬選択の重要性が示唆された。

E. 結論

Glioblastoma細胞株における薬効標的タンパク質群の絶対発現量プロファイルと、分子標的薬に対する感受性とに、特徴的な関連性を見出した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

1. 立川正憲：質量分析を用いた薬学研究
の臨床応用：タンパク質定量情報を個
別化・層別化医療へ活かすには、
JASIS2014 シンポジウム-医療機器と
しての質量分析計の最前線-、2014年9
月4日、千葉

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「標的タンパク質絶対定量情報を基盤とする悪性脳腫瘍の分子標的療法に関する臨床的特性の分子基盤解明」

機関名 国立大学法人東北大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
質量分析を用いた薬学研究の臨床応用：タンパク質定量情報を個別化・層別化医療へ活かすには（口頭）	立川正憲	Japan Analytical & Scientific Instruments Show (JASIS) 2014	2014年9月	国内
Plasticity and robustness of the blood-brain-barrier transporters, channels, and receptors: a study of advanced quantitative targeted proteomics（口頭）	立川正憲	19th North American ISSX/29th JSSX Meeting	2014年10月	国外
血液脳関門ファーマコプロテオミクスに立脚した中枢疾患創薬の提言（口頭）	立川正憲、内田康雄、大槻純男、寺崎哲也	日本薬学会第135年会	2015年3月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
なし				

（注1）発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

（注2）本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

研究成果の刊行物・別刷

平成26年度は、該当ありません

