

令和 4 年 3 月 14 日

## 若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 202180007

氏 名 井元 宏明  
(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。  
なお、下記記載の内容については相違ありません。

### 記

- 1 派遣先: 都市名 ダブリン (国名 アイルランド)
- 2 研究課題名 (和文) : 遺伝子発現レベルの情報に基づいたがん細胞の増殖メカニズムの予測と解明
- 3 派遣期間: 令和 3 年 9 月 6 日 ~ 令和 4 年 3 月 4 日 (180日間)
- 4 受入機関名・部局名: アイルランド国立大学ダブリン校 (UCD) ・Systems Biology Ireland
- 5 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

MAPK経路は細胞増殖を司る主要な細胞内シグナル伝達経路の一つであり、この経路の構成要素の遺伝子変異はがんの進行と密接に関連している。こうした背景からこの経路を構成するキナーゼを標的とした抗がん剤がこれまでに数多く開発されているが、阻害を目的とした薬剤の添加が逆にこの経路を活性化してしまうなど、抗がん剤が期待する機能を果たさない原因は依然として不明な点が多い。この根底にある分子メカニズムの解明は、我々の細胞制御に対する理解を深化させるだけでなく、がんに対する効果的な治療戦略の提案を可能にするなど、臨床応用の観点からも非常に重要である。

本研究では、薬剤耐性の分子メカニズムとそれを克服する最適な薬剤組み合わせを数理的に明らかにすることを目指した。手法としては、詳細なタンパク質分子間、あるいはタンパク質と薬剤間の相互作用を記述するためにルールベースのモデリングを採用した。さらに、薬剤によるアロステリック効果を定量的に記述するために、親和性の差異を表現する熱力学係数を平衡解離定数に組み入れた。一方で、このようなアロステリックな反応を含む場合、化学反応経路内の詳細釣り合いを考慮しながら数理モデルを組み立てることは困難である。そこで本研究では、結合・解離定数からではなく、反応基質の活性化エネルギーから反応速度式を構築するエネルギーモデリングの手法を新たに導入した。

これらの手法を用い、反応速度、熱力学、立体構造情報を取り込んだMAPK経路の新規数理モデルを構築し、RAFやMEKを標的とする異なるキナーゼ阻害剤の組み合わせが経路の活性化に及ぼす影響をシミュレーションにより予測した。モデルは、これまでに実験的に観測された薬剤の相乗効果を再現し、RAS変異細胞に対する薬剤効果はKSR1タンパク質の量に強く依存するという重要な結果を得た。

6 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

滞在期間中に、モデルの構築については完了し、現在、国際科学誌への投稿に向けた準備を進めている。さらに、来年度の国内および国際学会、および所属研究機関のリトリートにおいて本研究成果を発表する予定である。

今後の方針として、RAS活性化のトリガーとなる受容体型チロシンキナーゼからSOS1タンパク質までのプロセスおよびPI3K/Akt経路をモデルに組み入れ、阻害剤によるMAPK活性の抑制が、上流および他のシグナル伝達経路に及ぼす影響を考察する。この拡張により、モデル内の生成可能な複合体の総数が大幅に増加し、それに伴い計算時間がさらにかかることが予測される。数値シミュレーションをより高速に実行するために、新しい計算手法を取り入れる予定である。

次に、モデル予測の妥当性を実験的に検証する。受入研究機関であるSystems Biology Ireland (SBI)では複数のがん細胞株と数理モデル内の阻害剤を有しており、KSR1の量が阻害剤組み合わせにおいて果たす役割を検証することが可能である。実験結果を含む研究成果は新たに別の論文として投稿する予定である。今後も、SBIの研究者と連携を継続し、モデルベースの予測と細胞実験を組み合わせながら、薬剤耐性における分子メカニズムの研究を続けていく。

7 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

私が所属したSystems Biology Ireland (SBI) は多様な専門や国籍を背景に持つ研究者が集い、研究手法や対象こそ違えど、どのグループにおいても基礎から臨床応用を志向したシステム生物の研究が行われている。そのような環境の中で、どのように自分の専門性を活かし、理論と実験が互いを尊重しながら学問の地平を押し広げているのかを間近に見ることができた。滞在期間中にKholodenko教授のグループから発表された数理モデルの予測に基づく薬剤組み合わせが、アメリカで第二相臨床試験に進んだというニュースが届き、細胞の制御原理をより深く理解したいという思いに端を発する理論の基礎研究が、現実世界をより良くする瞬間を共有できて感激したのを鮮明に覚えている。

研究については、日々Boris Kholodenko教授、Oleksii Rukhlenko博士と盛んに議論した。彼らとの議論を通じて、本研究テーマに対する理解を深め、新たな知識や研究手法を身につけられたのはもちろん、研究対象となる生命現象をどのように捉え、どうやって問題にアプローチしていくか、物理学や数理科学をどのように生命科学上の問題解決のために使用するのかなど、世界一流の研究者の研究に対する姿勢などを学べたことは何にも代え難い財産である。滞在期間中、周囲の優秀な研究者に刺激を受けながらも、自分にできることは何か常に考えて過ごした。研究上立ち現れた課題を解決するために、国外他研究機関の研究者にメールを書いて最新のシミュレーション技術を習い、本プロジェクトにそれを活用できた経験は大きな自信になった。

私にとっては本プロジェクトが数ヶ月という長期で海外に滞在する初めての経験であった。まだ新型コロナウイルス感染症の影響が色濃く残る中ではあったが、研究以外でも、アイルランドの自然や芸術に触れ、日本とは異なる文化の中で生活した経験は私を成長させてくれた。海外で生活するにあたり、問題になるのはやはり言語である。初めは英語への苦手意識があり、積極的に交流するのが億劫になっていたが、研究所でも大学の寮でも、アイルランドの人々は外国人の私を決して見放さず、食事やパーティーにいつも誘ってくれた。半年間の滞在中、今でも時折アイリッシュ訛りの英語の聞き取りには苦労するが、生活に必要な会話・研究に関する議論は問題なく英語で行えるようになった。

最後になるが、私は受入研究者であるKholodenko教授の研究に魅了され、システム生物学の蘊奥を究めたいと思った。彼のもとで学ぶことは研究を始めた頃からの夢であった。滞在期間中、研究がなかなか思うように進まなかったり、慣れない海外生活に苦労したこともあったが、それよりもずっと強く、憧れてきた場所で研究ができる喜びを日々噛み締めていた。ここに、受入研究者のBoris Kholodenko教授、Oleksii Rukhlenko博士、SBIの皆様、素敵な学生寮の友人たち、UCDで大変お世話になりました小舘尚文先生、そしてこのような素晴らしい機会を与えて下さった本プログラムに厚く御礼申し上げます。