

ROIS 戦略的研究プロジェクト 成果報告会

研究課題名：

がんの放射線抵抗性を担う仕組みを紐解く 数理的アプローチへの挑戦

English Title: Challenges for mathematical approaches to reveal the mechanisms responsible for radioresistance in cancer

研究カテゴリー

- ☐ 未来投資(新分野・新領域開拓)
- ☒ 異分野融合(複合分野・多機関との共同研究推進)
- ☐ 地球模課題・社会課題(喫緊の課題への対応)

2025年04月23日

研究代表者

所属 京都大学

氏名 古谷 寛治

1. 背景と研究目的

2

◆背景と研究目的

・がんの放射線治療は、がん細胞を死滅させるための効果的な治療法であるが、がん細胞はしばしばこの治療に対し抵抗性を示し、細胞死を回避しながら増殖を続けることが、がん治療における大きな課題となっている。

・申請者らは、DNA複製を制御するリン酸化酵素PLK1が高発現すると、ゲノムストレスを受けたがん細胞では、チェックポイント停止を回避し、DNA損傷が修復されないままDNA複製が進行し、増殖し続けることを見出した。

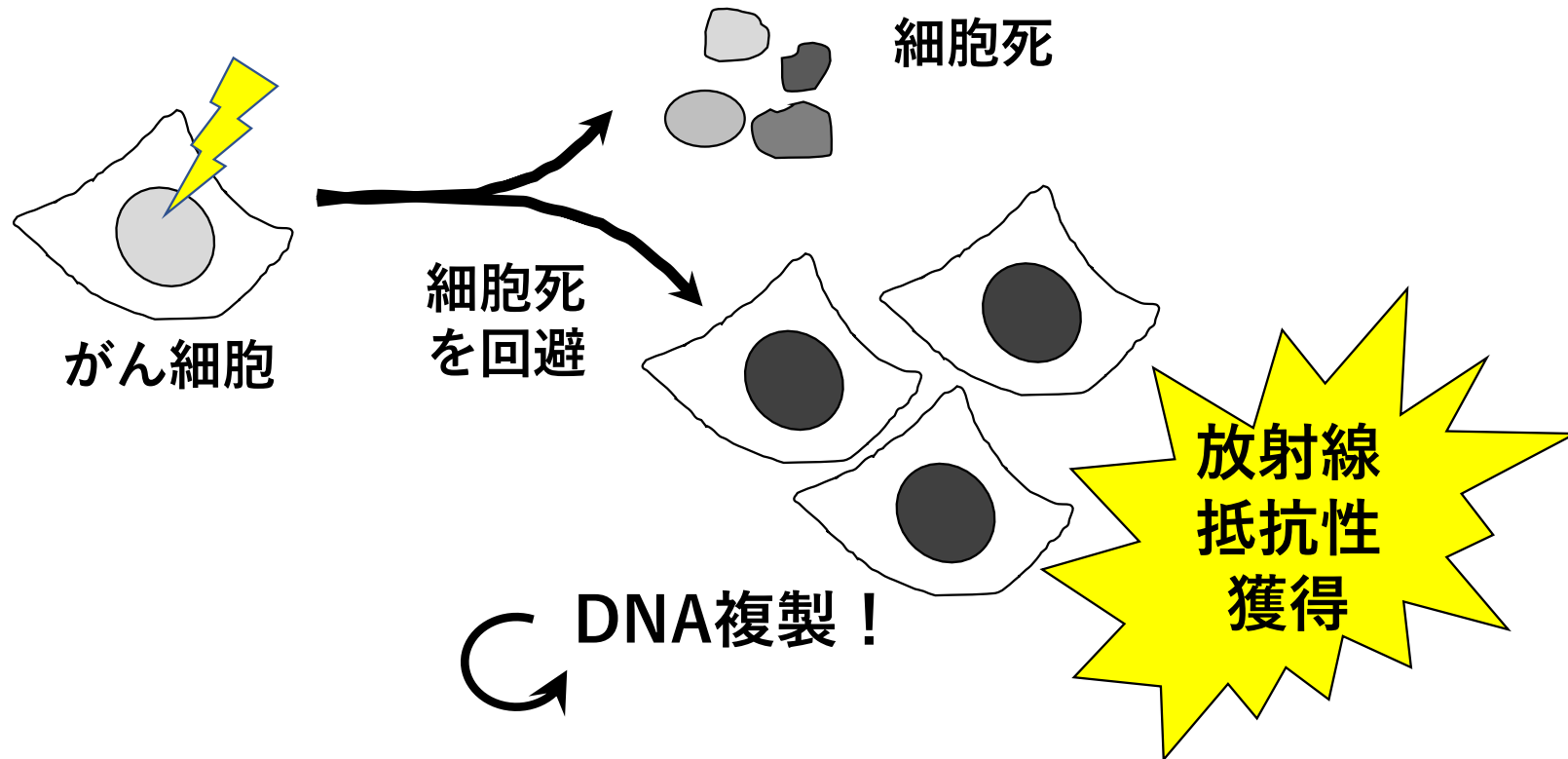
・がんの個別情報を網羅したがん情報データベース解析と分子生物実験を組み合わせた解析により、がんではPLK1の高発現と、細胞内新陳代謝を司る、オートファジーの活性化が相互に依存して引き起こされることを明らかにした。PLK1を高発現をするがんやオートファジー活性が高いがんが放射線抵抗性を示すことが報告と合わせ、PLK1とオートファジーの協調した働きにより引き起こされるDNA複製制御の破綻が異常増殖を招くことで、がんが放射線抵抗性を獲得する可能性が考えられた。

・一方、PLK1とオートファジータンパク質の発現パターンが細胞ごとに異なっており、細胞ごとにDNA複製ストレス応答が異なることを示唆していると考えられた。そこで、PLK1,オートファジーの細胞ごとのDNA複製応答への関わり方が異なるにも関わらず、なぜ、がんは放射線抵抗性獲得という目的に向かえるのか？との問いを立て、この問いに答えるため、蛍光標識できるDNAの類似化合物EdUを細胞に取り込ませることで、細胞ごとに異なるDNA複製損傷応答を可視化させる実験系を立ち上げた。

・本申請では、取得した多様なEdU蛍光シグナルの中から放射線抵抗性を獲得した細胞を特徴づけるEdU蛍光シグナルパターンを機械学習解析で抽出し、PLK1やオートファジーに関連する分子情報を機械学習解析と関連づける解析を行うことで、一見バラバラに振る舞うがん細胞がどのようにして放射線抵抗性の獲得へ向かうのか、その仕組み解明を試みる。

1. 背景と研究目的

背景1：放射線に対する抵抗性獲得：がんの生存戦略



放射線に対する抵抗性獲得：がん治療における問題

1. 背景と研究目的

◆国内外の類似・競合する研究との関係

- ・近年の単一細胞解析の発展により、ヒトのがん組織は均一な細胞集団でなく、ゲノムや遺伝子発現状態の異なる多様な細胞から成り立つことが明らかとなり、この不均一性が、がん機能の進化を促すことがわかってきた (Weinberg, Cell 2014, 厚生労働省：がん研究10ヵ年戦略、中間報告)。がん機能進化の一つとして、本研究課題で着目する、放射線抵抗性獲得が挙げられるものの、不均一性を考慮した放射線抵抗性の獲得の仕組み理解の取り組みは未だなされていない。
- ・放射線抵抗性との関わりが示唆される、がん不均一性としては、がん幹細胞の増殖状態の違い、がん微小環境などが挙げられる。本申請の機械学習との融合研究アプローチはこれらの研究分野において解析のヒントとなると考える。また本課題で生み出される知見は、がん細胞集団の不均一性から生み出される協調的な機能進化の理解に大きく貢献できるものである。
- ・日本でのDNA複製研究の歴史は長く、多くの優れた研究が行われ、知見の蓄積は多い。そういった独自の知見をこれまでと異なる視点で活用し発展させることが、本システムを立ち上げることで可能になることが考えられる。

◆本研究の意義

・本研究では、申請者らは、複製ストレスという細胞内でのイベントから細胞間相互作用まで階層を超えた解析を行うために機械学習との融合研究を展開している。従って、従来の生化学的手法のみでは得ることができない、放射線耐性について、これまでにない独自の知見が生み出される可能性がある。これらの成果は、新規放射線防護剤の開発や放射線発がんの予防に資する薬剤の開発に新たな視点を提供すると考えている。

・がん治療においては、同じがんでも治療効果に個人差があることが一つの課題となっている。本研究における、多様性を考慮した放射線抵抗性がん細胞の検出システムはその課題を克服するものである。患者ごとにあった治療法を選択することにつながり、患者の医療負担の軽減につながる。これらの成果は、将来的ながんの放射線抵抗性獲得を検出・予測できるシステムの構築につながる。

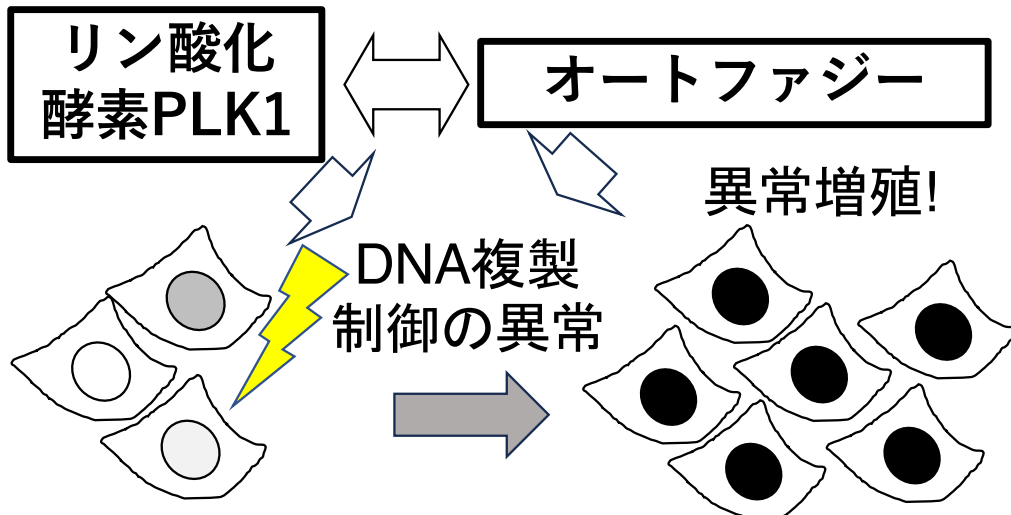
1. 背景と研究目的

PLK1とオートファジー機構のDNA複製ストレス応答との関わりを
探ることのでがんの放射線抵抗性獲得機構を明らかにできるのではないかと

しかし。。。。

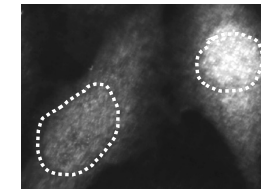
細胞ごとにPLK1, オートファジー
タンパク質の発現が異なる (本予算の成果の一つ)

我々のこれまでの結果

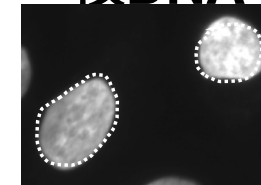


→データベースとの融合研究から
放射線抵抗性獲得機構として
働くことが考えられた。

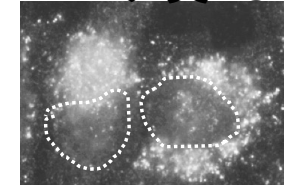
PLK1



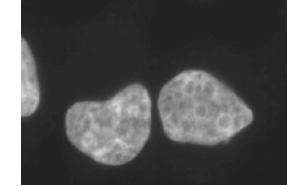
核DNA



オートファジー
タンパク質LC-3

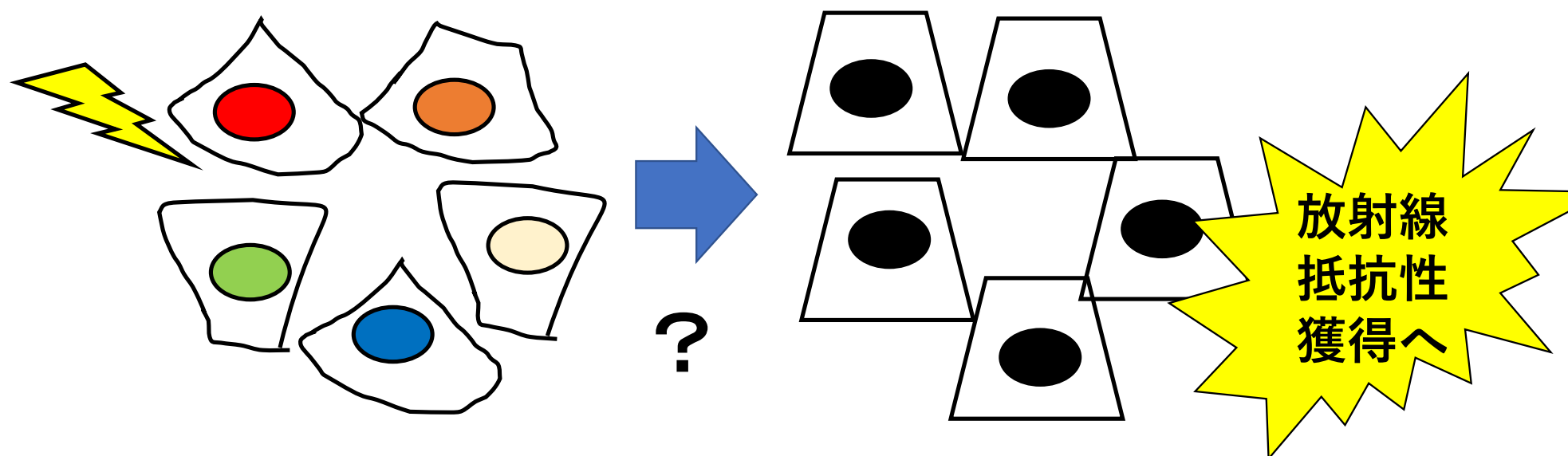


核DNA



細胞ごとにPLK1とオートファジーの放射線
応答における貢献度がまちまちなのを示唆

細胞ごとにバラバラなのになぜがん細胞は細胞集団全体としては放射線抵抗性の獲得の目的へと向かえるのか？



→ バリエーションに着目: 数理アプローチが必要

PLK1とオートファジーがいかにして放射線抵抗性獲得に関与するか？

**細胞集団の不均一性を考慮し分子情報に迫るため
機械学習を用いた研究アプローチを確立する**

機械学習の有効性(2022年度FS研究の成果を発展させる)：

**遺伝学・生化学解析と、機械学習による単一細胞解析
との融合研究アプローチを展開することで、バルクの
細胞解析では得られない新規知見の発掘を目指す。**

ヒトのがんにおける不均一性（がん幹細胞の増殖状態の違い、がん微小環境）が、がん機能の進化（eg: 放射線抵抗性獲得）を促すことがわかってきたものの、不均一性を考慮し、分子情報を得る取り組みは未だなされていない。

2. 研究の概要

9

1) 研究の概要	がん細胞進化の一つにがんの放射線抵抗性獲得があり、がん放射線治療における問題となっている。申請者は、これまで、リン酸化酵素PLK1がオートファジーと連動して、DNA複製制御の破綻を引き起こし、がん細胞に放射線抵抗性を獲得させることを示してきた。一方で同一のストレス下においてもDNA複製ストレス応答は細胞ごとに異なることを EdU (5-Ethynil-2'deoxyuridine)により蛍光で可視化することで見出した。そこで、本申請では、取得した多様なEdU蛍光シグナルの中から放射線抵抗性を獲得した細胞を特徴づけるEdU蛍光シグナルパターンを機械学習解析で抽出し、PLK1やオートファジーに関連する分子情報を機械学習解析と関連づける実験系を立ち上げることで、一見バラバラに振る舞うがん細胞がどのようにして放射線抵抗性の獲得へ向かうのか、その仕組み解明を試みる。		
2) 実施計画・実績	2022年度 FS (Feasibility Study) ★5月 FS採択審査会 ★2月 FS評価審査会(本研究採択)		2023年度 本研究 ★ 1年目実績評価
	2024年度 ★11月 2年目成果報告会 ★ 最終成果報告		
	費用 (千円)	予算 1,000	2,850
	執行	1,000	2,850
実施者 (所属機関)	代表者: 古谷 寛治 (京都大学) 共同研究者: 井倉毅 (京都大学)、白木琢磨 (近畿大学)、小柳香奈子 (北海道大学)		
3) 研究成果の概要	FS研究では、「教師なし機械学習解析」を用いることで、細胞ごとに異なるゲノムストレス応答のシグナルから、がん化シグナルの亢進に特徴的なパターンの抽出に成功し、それを学習させることで、がん化が亢進した細胞とそうでない細胞を「教師あり機械学習」により判別するシステムの構築に成功した。 本研究においては、教師なし機械学習解析をEdU蛍光画像に適用し、条件検討を行うことで、PLK1を高発現するがん細胞において、DNA複製損傷修復異常に起因し放射線抵抗性を獲得したがん細胞のEdU蛍光シグナルパターンの抽出に成功し、その検出が教師あり機械学習により可能であることを実証した。このシステムを用い、現在時系列解析を行うことでがん細胞が協調的に放射線抵抗性の獲得へ向かう仕組みを探っている。		