

TSUBAME 共同利用 平成28年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 薬剤耐性に関わる分子機構解明のためのシミュレーション解析

英文: Simulation analysis for molecular mechanism elucidation involved in drug resistance

利用課題責任者 河野隆志

Takashi Kohno

所属 国立がん研究センター研究所

Affiliation National Cancer Center Research Institute

URL <http://www.nccri.ncc.go.jp>

邦文抄録(300 字程度)

RET キナーゼ阻害剤に対する治療耐性が出現しているが、その分子機構は依然不明である。今後、RET 融合遺伝子を標的とした肺がん治療を行い、さらに治療耐性を克服するためには、その機構の解明と、その克服法の開発が肝要である。RET キナーゼと薬剤との相互作用が動的構造に与える影響を解析することにより、薬剤感受性の差における分子機構が明らかになることが期待され、薬剤感受性を改善させる知見を得ることができる。本研究では、RET キナーゼに着目し、複数の薬剤との相互作用を分子動力学シミュレーション(MD)にて解析を行った。

英文抄録(100 words 程度)

Treatment resistance to RET kinase inhibitors has emerged, but its molecular mechanism is still unknown. In the future, in order to treat lung cancer targeting the RET fusion gene and further overcome the treatment resistance, it is important to elucidate its mechanism and to develop the solution. By analyzing the influence of the interaction between RET kinase and drug on the dynamic structure, it is expected that the molecular mechanism in the difference in drug susceptibility will be clarified, and it is possible to obtain the finding that improves drug susceptibility. In this study, focusing on RET kinase, interaction with multiple drugs was analyzed by molecular dynamics simulation (MD).

Keywords: Cancer genetics, Lung cancer, Long time MD, Molecular Dynamic

背景と目的

我々は、肺がんの遺伝子異常に基づく個別化治療の進展に取り組んでおり、高速シーケンサーを用いた全 RNA シーケンシングにより新たな治療標的として、RET 融合遺伝子(Kohno T, et al. Nat Med. 2012)を報告した。その結果を受け、現在 RET 融合陽性肺がんに対するRETキナーゼ阻害薬の第II相医師主導試験が行われている。一方で、RETキナーゼ阻害剤に対する治療耐性が出現しているが、その分子機構は依然不明である。今後、RET 融合遺伝子を標的とした肺がん治療を行い、さらに治療耐性を克服するためには、その機構の解明と、その克服法の開発が肝要である。

我々は、RET 融合遺伝子陽性肺腺がんにおいて、RET 阻害剤に対する耐性に関連する 2 次変異を新たに同定した。本研究では、引き続いてこの同定した薬

剤耐性に関わる 2 次変異の分子機構を解明することを目的に、他の薬剤を用いた長時間分子動力学シミュレーション解析を行う。

概要

遺伝子変異に基づく、キナーゼの薬剤感受性の差に関して、動的構造の分子機構は依然多くが不明である。キナーゼと薬剤との相互作用が動的構造に与える影響を解析することにより、薬剤感受性の差における分子機構が明らかになることが期待され、薬剤感受性を改善させる知見を得ることができる。本研究では、キナーゼに着目し、複数の薬剤との相互作用を分子動力学シミュレーション(MD)にて解析を行った。

結果および考察

本研究では、RET キナーゼの野生型及び変異型と複数薬剤との複合体構造を用いた初期構造をドッキングシミュレーションにより生成し、それぞれの複合体構造を生体条件近い環境において、初速度を3種類変化させて3組 $1\mu\text{s}$ の長時間 MD を行った。1つの複合体に対して、合計 $3\mu\text{s}$ のトラジェクトリを得た。

2ns 毎に平均構造を生成し、合計 1500 構造を主鎖で重ね合わせた(図 1-2)。ある残基の立体構造に着目したところ、新しい構造タイプは各複合体構造全てにおいて存在することを確認した。

十分な解析を行うことができず、結合ポケット周辺の残基と薬剤を構成する原子の原子間相互作用エネルギーをクラスタリング要素とし、構造クラスタリング解析を予定している。

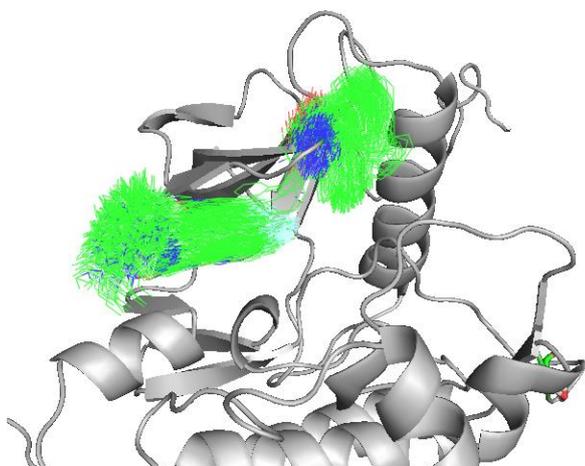


図 1 野生型 RET キナーゼと薬剤 A の MD 構造

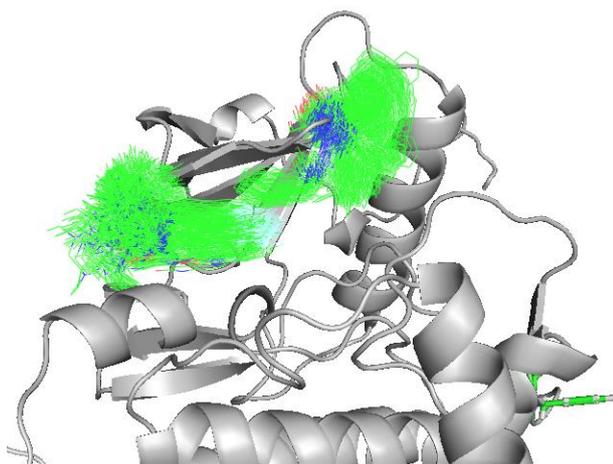


図 2 変異型 RET キナーゼと薬剤 A の MD 構造

まとめ、今後の課題

本年度は、短い期間で RET キナーゼと複数の薬剤との複合体に対して、長時間 MD を実施した。トラジェクトリ解析により、野生型と変異型の薬剤結合部位周辺の構造変化が観測出来た。今回の課題は、