

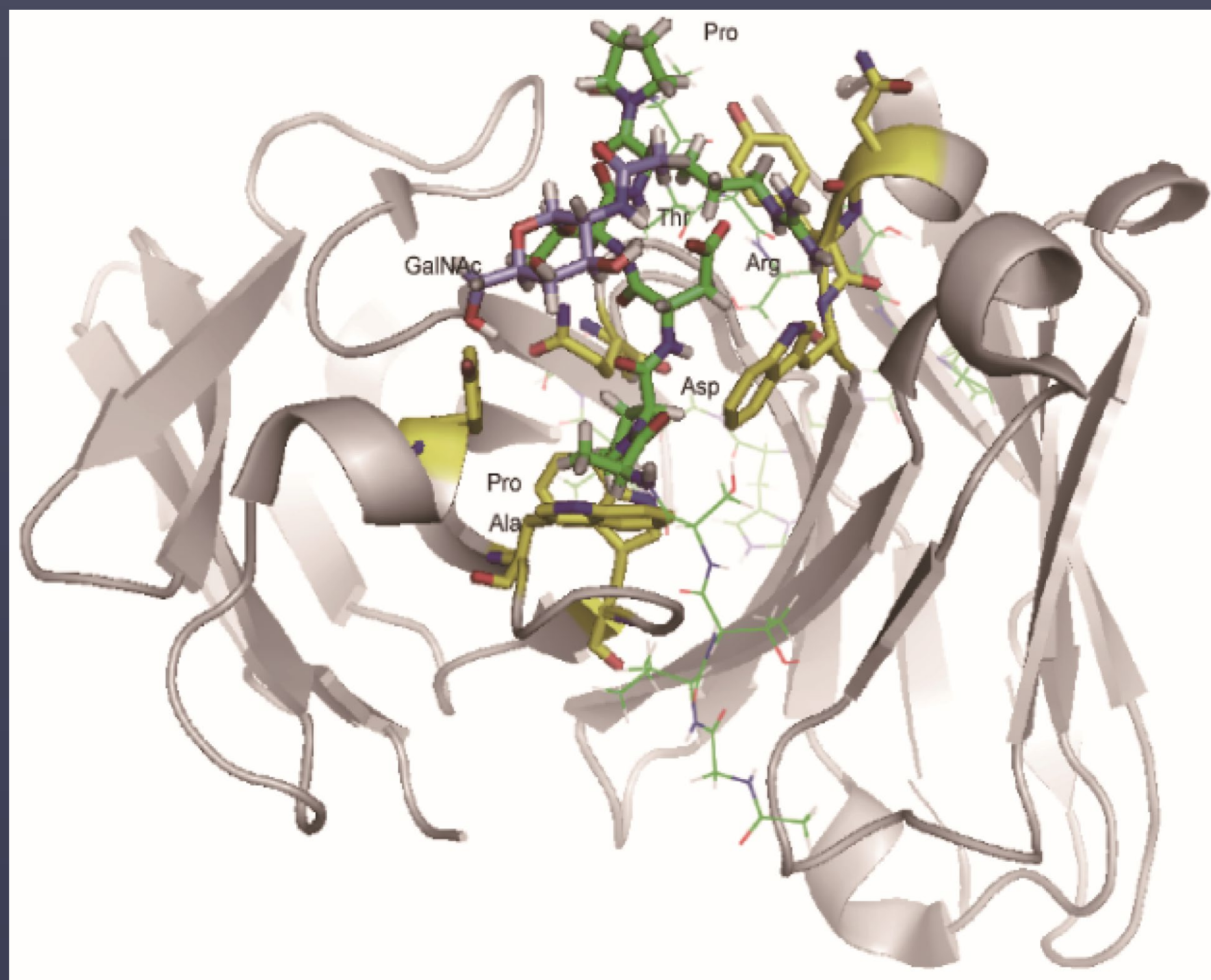
動的エピトープ理論と独創的糖鎖工学に基づく合理的な創薬システムの構築

Rational drug discovery based on a theory of dynamic epitope and innovative glycotecnology platform

先端生命科学研究院 先端生体制御科学研究室
Laboratory of Advanced Chemical Biology, Faculty of Advanced Life Science

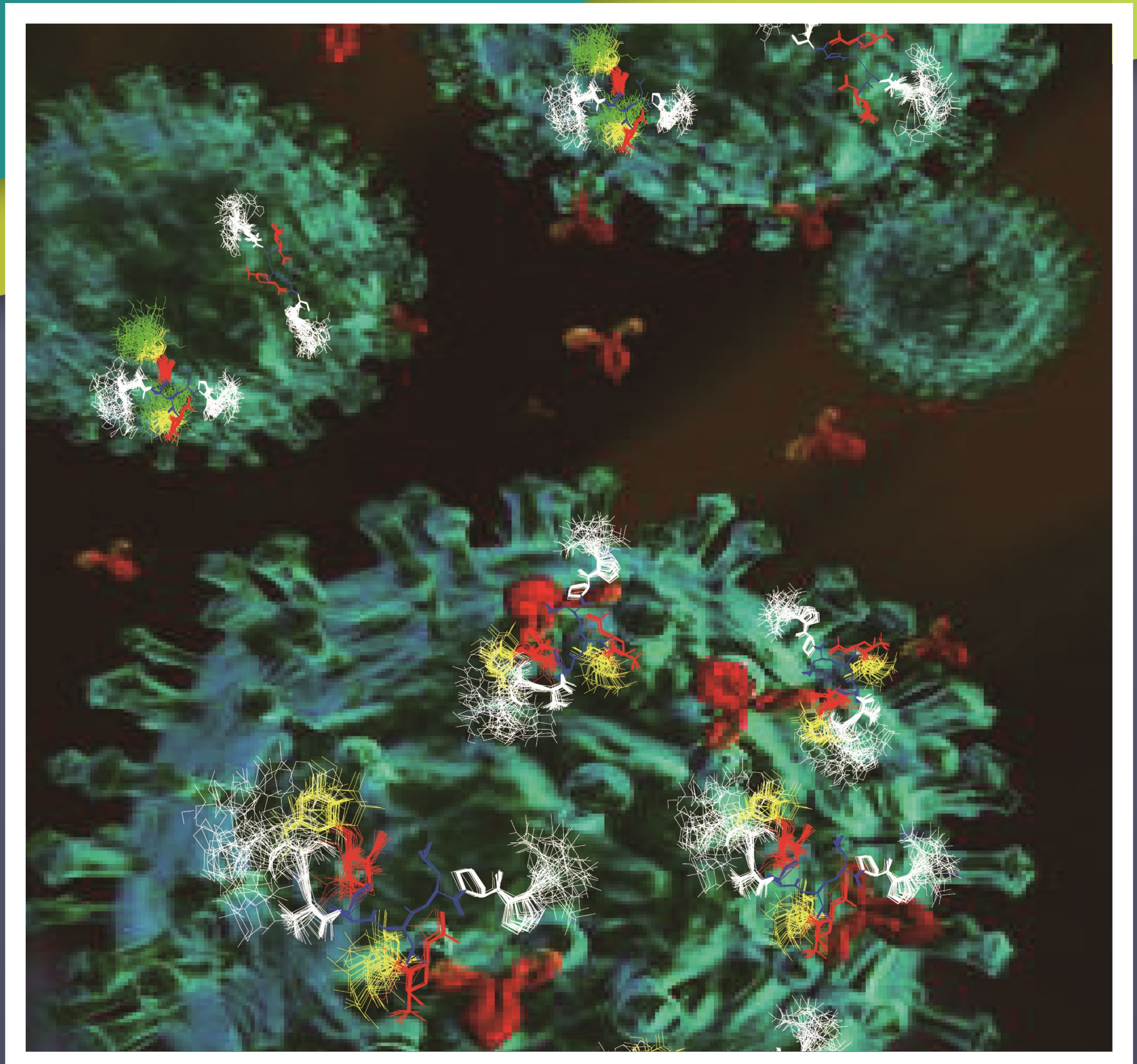
教授 西村 紳一郎 Shin-ichiro NISHIMURA, Professor
教授 比能 洋 Hiroshi HINO, Professor
助教 タン ロジャー サルバシオン Roger Salvacion TAN, Assistant Professor

遺伝情報の翻訳後修飾の謎を化学のメスで解剖すれば新たな視点で生命を俯瞰できる

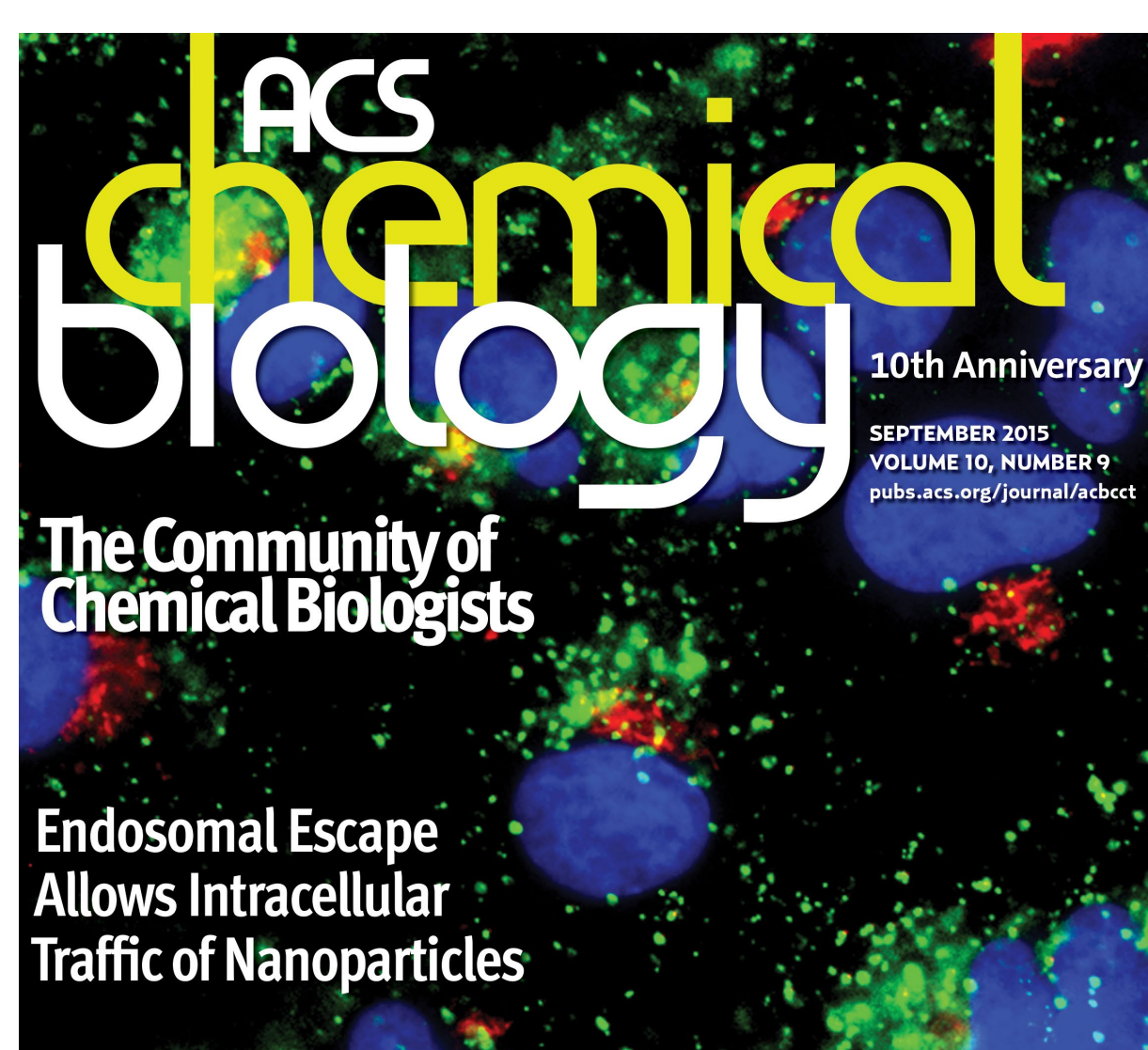


私たちは「遺伝情報が翻訳後修飾される際の分子機構やその生物学的意義」を解明する過程で「タンパク質の抗原構造が疾患特異的に、しかもダイナミックに変化している」ことを発見しました。例えば、癌と間質性肺炎の患者のある同一のタンパク質の糖鎖構造の違いにより抗原ペプチド領域の立体構造が大きく変化します。この発見が契機となり、静的な抗原性が動的な翻訳後修飾により変貌することを意味する新概念「動的エピトープ理論」を提案しました。この様な疾患特異的な動的エピトープを攻撃する抗体医薬品の研究開発を堅牢な産学連携により推進しています。

Toward personalized medicine, our goal is to establish a promising strategy for the rational drug discovery system from disease-relevant "dynamic epitopes" based on the specific posttranslational modification of the key glycoproteins. Our new glycotecnology platform, notably glycoblotting-based high throughput glycomics and microarray displaying robust synthetic glycopeptides library, allowed for the development of epitope-defined antibodies showing potent anti-cancer activities.



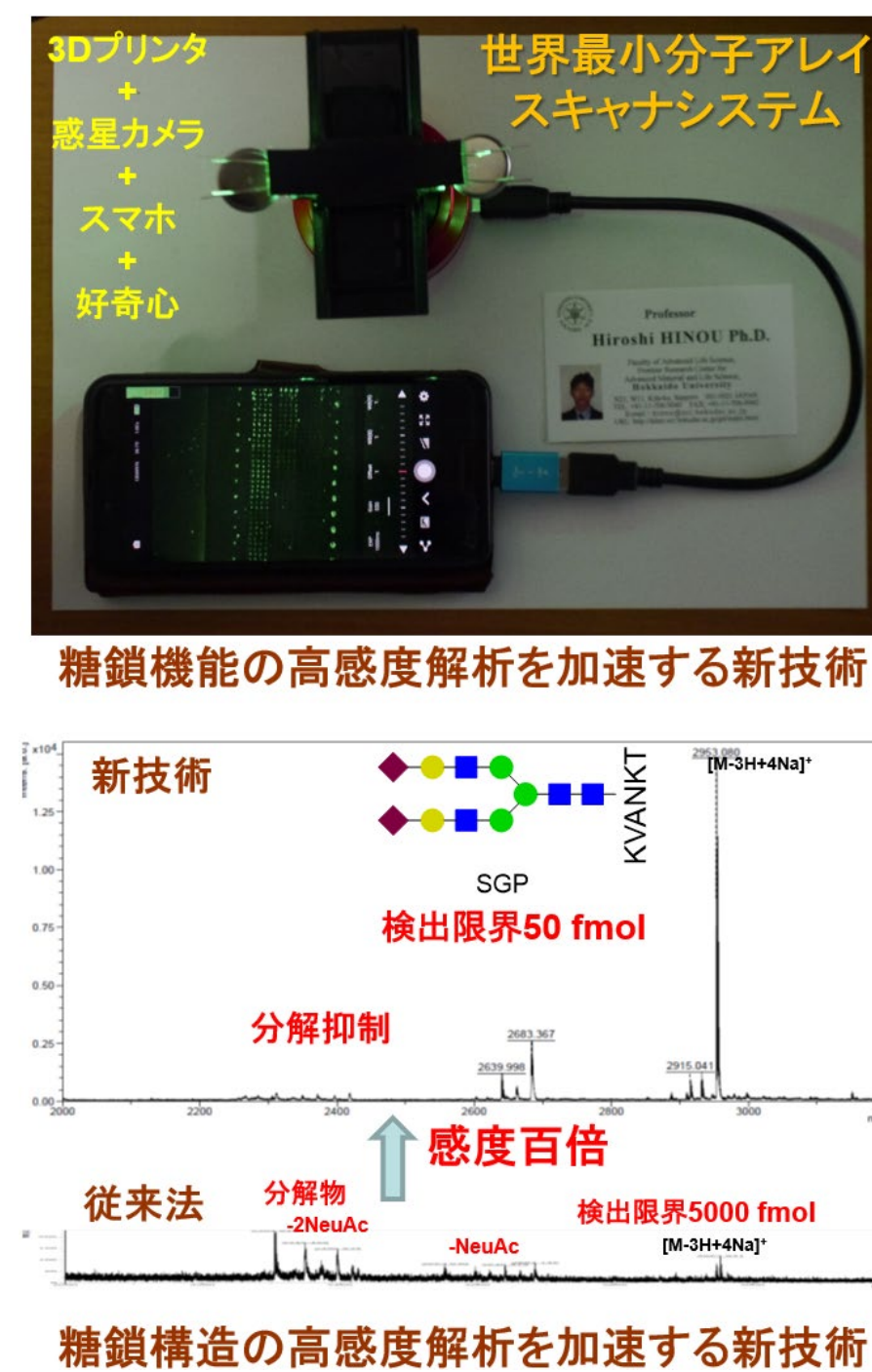
1 ナノソーム：革新的スマートナノ分子シャトルによる癌細胞内空間への薬剤送達 Nanosome: Targeting endocytic trafficking of cancer cells by smart nanomedicine platform



試験管内や培養細胞系で有効とされる医薬品候補のほとんどは臨床試験の最終段階でドロップアウトしています。一方、既存のDDS技術のみでは多様な薬剤の機能を大幅に向上させることは極めて困難です。私達が開発したナノサイズの細胞モデル「ナノソーム」は薬剤を効率良く目的の組織・細胞内空間あるいは特定のオルガネラに運搬して効果的に機能させる普遍的で汎用性に富む革新的な方法論として期待されています。

Despite emerging potentials of nanoparticles for *in vivo* medical applications, the clinical translation of nanomedicines has been limited due to its low delivery efficiency to the targeted solid tumours. We demonstrated that small nano-sized hard-core particles coated by cell membrane-mimic monolayer, namely "nanosome", can be a new-generation smart nanomedicine platform allowing for highly specific and efficient intracellular molecular targeting therapy. Representative cell images (A549) showing intracellular distribution of QD conjugates (green) when coincubated with human lung cancer cell lines for 2 h (selected as the cover of ACS Chem. Biol. on September 2015).

2 糖質研究のための精密分析技術の革新と独創的迅速合成技術との融合 Innovation of Fine Analytical Technology for Carbohydrate Research and Integration with Creative Rapid Synthesis Technology.



糖質は遺伝子工学的増幅が難しいため、その研究推進には高感度精密分析技術と標準サンプル合成・利用技術双方の革新が求められます。私達は複合糖質ライブラリの迅速合成法とマイクロアレイへの提示技術を融合し、複合糖質-タンパク質間相互作用の一斉迅速解析法を確立、その応用としてモバイル型全反射マイクロアレイ解析装置を開発しました。また、タンパク質やペプチドの夾雑物存在下でも一切の前処理を行うことなく糖質だけイオン化することが可能なMALDI-TOFMS用マトリックスを開発し、グリコタイプングという糖鎖分析の新概念を提案しました。(比能)

A glycoconjugate-protein interaction analysis method was established by combining a rapid synthetic protocol of glycoconjugates library and high-throughput printing of the library on a slide plate. A mobile total reflection microarray analysis system and a novel matrix for glycan-focused MALDI-TOFMS analysis called "glycotyping" were developed to promote the next generation of carbohydrate and glycoconjugate research for life science.

(Project Leader : Dr. Hiroshi HINO)

Contact Us

E-mail shin@sci.hokudai.ac.jp

北キャンパス総合研究棟2号館 (次世代物質生命科学研究棟) 5階・6階
Frontier Research Center for Advanced Material and Life Science 5F/6F
<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g4/index.html>

