

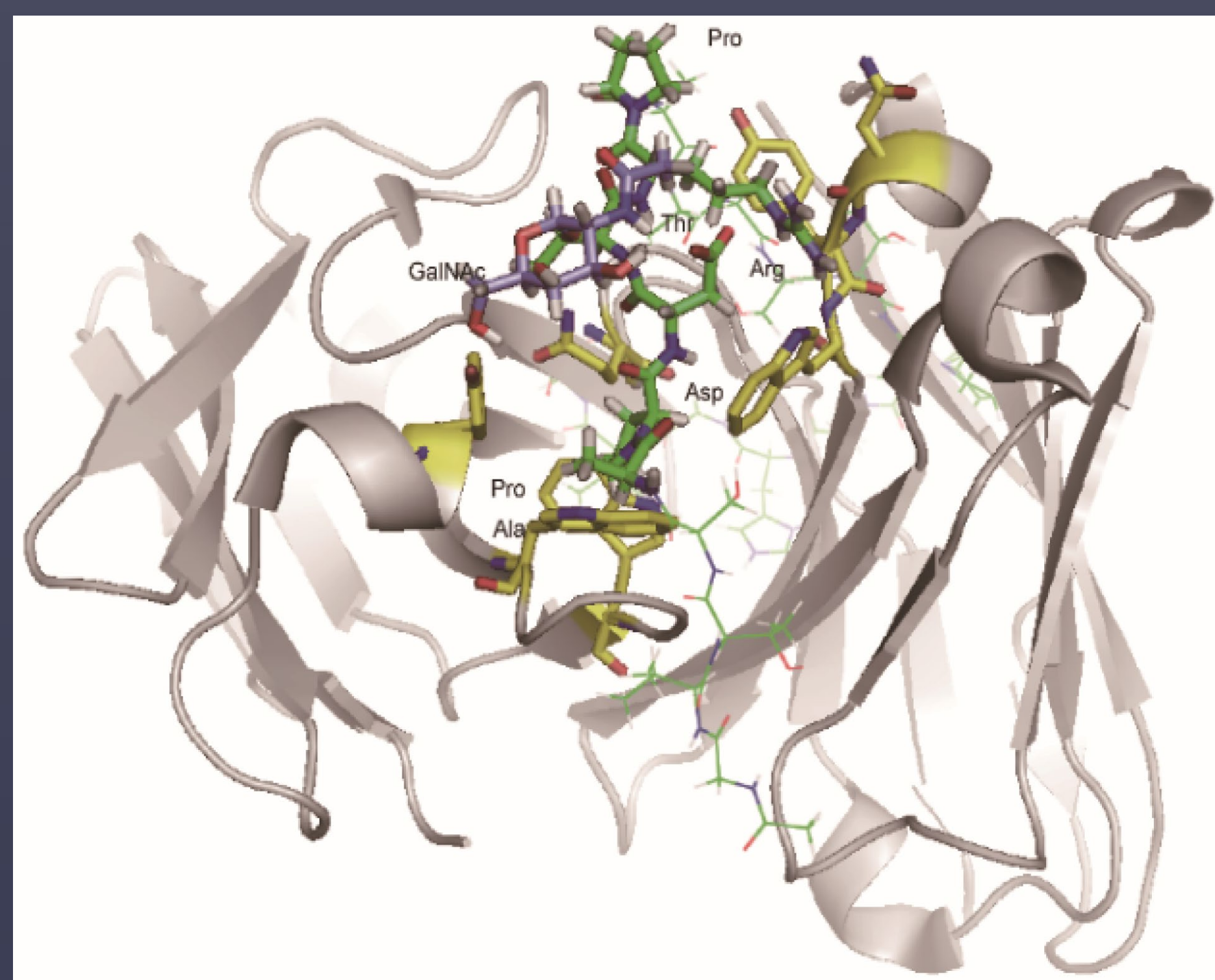
動的エピトープ理論と独創的糖鎖工学に基づく合理的な創薬システムの構築

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

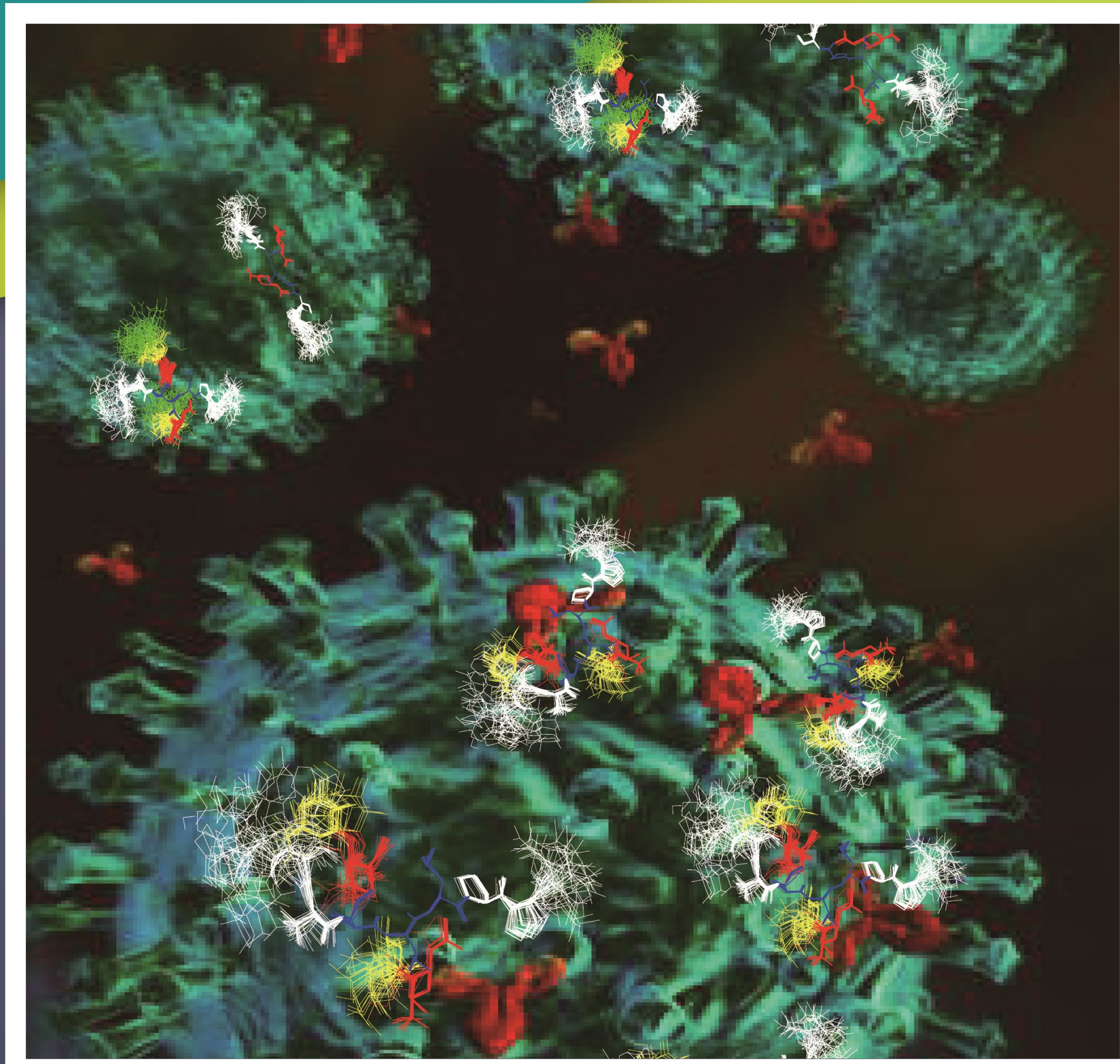
教授 西村 紳一郎 Shin-Ichiro NISHIMURA, Professor
教授 比能 洋 Hiroshi HINO, Professor
助教 横井 康広 Yasuhiro YOKOI, Assistant Professor

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



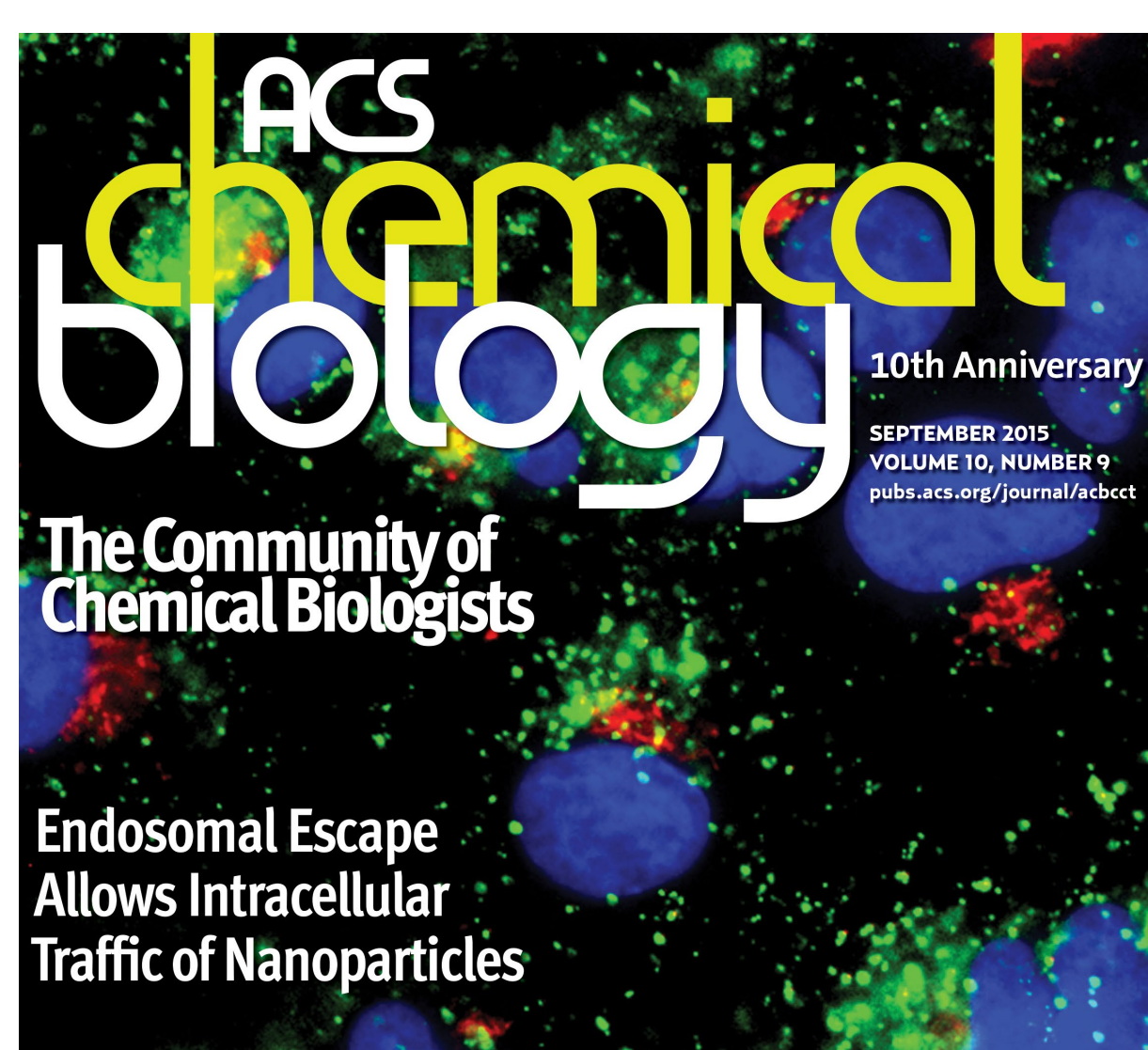
私たちは「遺伝情報が翻訳後修飾される際の分子機構やその生物学的意義」を解明する過程で「タンパク質の抗原構造が疾患特異的に、しかもダイナミックに変化している」ことを発見しました。例えば、癌と間質性肺炎の患者のある同一のタンパク質の糖鎖構造の違いにより抗原ペプチド領域の立体構造が大きく変化します。この発見が契機となり、静的な抗原性が動的な翻訳後修飾により変貌することを意味する新概念「動的エピトープ理論」を提案しました。この様な疾患特異的な動的エピトープを攻撃する抗体医薬品の研究開発を堅牢な産学連携により推進しています。

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

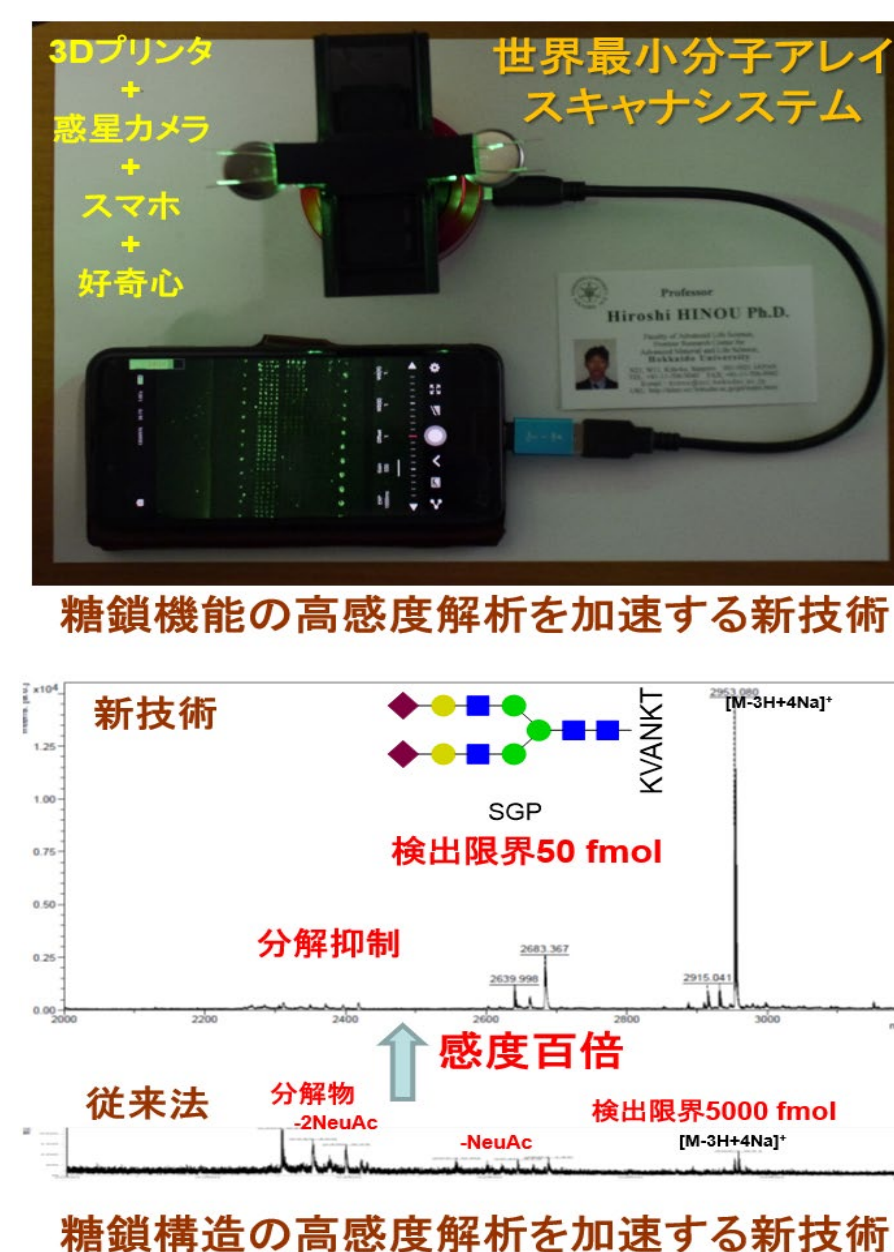


試験管内や培養細胞系で有効とされる医薬品候補のほとんどは臨床試験の最終段階でドロップアウトしています。一方、既存のDDS技術のみでは多様な薬剤の機能を大幅に向上させることは極めて困難です。私達が開発したナノサイズの細胞モデル「ナノソーム」は薬剤を効率良く目的の組織・細胞内空間あるいは特定のオルガネラに運搬して効果的に機能させる普遍的で汎用性に富む革新的な方法論として期待されています。

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 グリコタイピング：糖質の超迅速分析と精密合成による生命科学の革新

Glycotyping: Innovations in life science through ultra-rapid analysis and precise synthesis of carbohydrates.



糖質はABO血液型、O157血清型、癌抗原等、同じ生物種内の「違い」の指標となる型（タイプ）として経験的かつ伝統的に使用されてきました。私達は①質量分析を活用した糖質分析の超加速技術と②複合糖質ライブラリ合成技術とマイクロアレイ等による機能解析技術、双方の開発を続けています。これらの技術を活用し、この経験的かつ曖昧に利用されていた糖質の型を明確な化学構造と機能の変化を迅速に捉える次世代バイオマーカー決定技術、「グリコタイピング」として生命科学に変革をもたらすことを目指しています。

Carbohydrates are biotyping indicators traditionally used as antigens. We are developing a next-generation technology to determine the characteristics of carbohydrate structures in biological samples by utilizing high-speed technology for glycan analysis by mass spectrometry, glycoconjugate library synthesis, and functional analysis technology such as microarray. "Glycotyping": This next-generation biomarker determination platform will open new doors in life sciences and their medical applications.

