

ナノバイオ医薬創成科学講座

客員教授：嶋田 裕、清水 一治、須藤 哲央 特定講師：武井 義則



研究概要

(1) 背景と目的

最近の工学技術、特にナノテクノロジー・材料技術や分析技術の発展により、これらを駆使するとゲノムやタンパク質の特に分子レベルの莫大な情報が獲得され、創薬科学が大きく発展することが期待される。

本ナノバイオ医薬創成科学講座では、ナノバイオ技術を臨床検体に適用し医薬の創成を目指す。

(2) 研究内容

臨床医と連携して DNA マイクロアレイ、高速シーケンサー等の先端分析技術を用いて、質の高い臨床検体と高いレベルの臨床情報を解析対象とすることにより、各種がん、特に食道がんの早期診断、テーラーメイド医療、分子標的医薬の創成を目指す。具体的には、以下に示すような食道がんに対する抗体医薬創成を目指した研究を進めている。

① mRNA 発現解析

現今の遺伝子診断は、単一遺伝子の発現、変異をマーカーとして診断していくものが殆どであるが、本講座では、食道がん、腎がん等のがん種において、多数の遺伝子の mRNA 発現のパターンを総合して、がん患者の治療選択の指標としての、予後、化学・放射線療法感受性、遠隔転移を予測する方法を探索してきた。

② microRNA の機能解析

microRNA は、タンパク質を持たない小分子 RNA で、遺伝子転写後の発現制御を行っている。

microRNA の発現パターンをマイクロアレイ技術で網羅的に解析することにより、正常細胞とがん細胞を比較して悪性度に関与する microRNA の同定とその機能解析等を通じて、microRNA のターゲットから創薬候補を見出すことが可能である。具体的には、食道がんにおいてがん部、非がん部のマイクロ RNA に関しマイクロアレイの解析を行うと、miR-210 が大きく変動していることを見出した。このマイクロ RNA のターゲットとして FGFR5 に注目した。

③ モノクローナル抗体作製

マイクロ RNA 解析より見出された FGFR5 について、この FGFR5 の発現が高い患者は予後が悪いという臨床結果が得られた。一方、抗 FGFR5 ポリクローナル抗体には食道がん細胞増殖抑制活性があるものがあ

る。そこで抗 FGFR5 モノクローナル抗体の作製を検討し増殖抑制活性のあるモノクローナル抗体を得た。

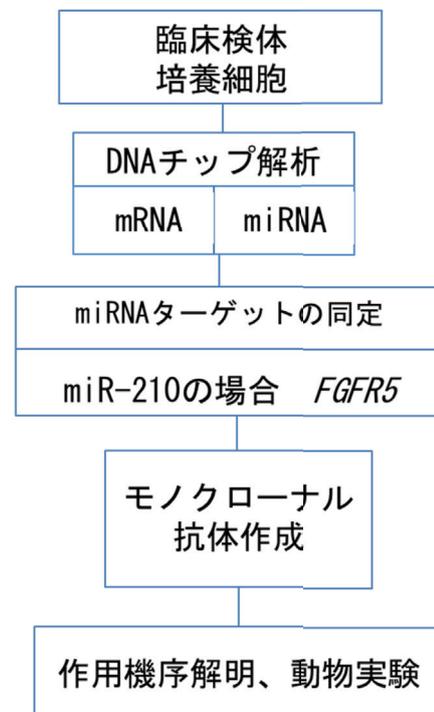
④ 作用機序解明

FGFR5 ノックアウトがん細胞を作製した。今後これを用いて FGFR5 のがんへの寄与、抗 FGFR5 抗体の作用機序を解明していく。

⑤ 動物実験

担がん動物に対する抗 FGFR5 抗体の作用をみる。

DNAチップ解析から創薬標的へ 例. 食道扁平上皮癌



主要論文

- Y. Shimada et al. Expression analysis of fibroblast growth factor receptor-like 1 (FGFRL1) in esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus* 11 (1), 48-53, 2013
- Y. Shimada et al. Role of fibroblast growth factor receptors in esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus* 13 (1), 30-41, 2016