

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－スイス研究交流）

1. 研究課題名：「内在化がん関連抗原の網羅的同定のための先進的ケミカルプロテオミクス技術の開発」
2. 研究期間：平成24年1月～平成27年3月
3. 支援額： 総額 12,471,987 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	向 洋平	医薬基盤研究所・創薬支援スクリーニングセンター・抗体スクリーニングプロジェクト	サブプロジェクトリーダー
研究者	角田慎一	医薬基盤研究所・創薬基盤研究部・バイオ創薬プロジェクト	プロジェクトリーダー
研究者	鎌田春彦	同上	サブプロジェクトリーダー
研究者	長野一也	同上	研究員
研究者	井上雅己	同上	技術補助員
研究者	瀧 慎太郎	同上	学生
研究期間中の全参加研究者数		14名	

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Dario Neri	Department of Chemistry, ETH Zurich	Professor
研究者	Jörg Scheuermann	同上	Senior Scientist
研究者	Raphael Franzini	同上	Post Doc
研究者	Franziska Bootz	同上	PhD student
研究者	Emil Bujak	同上	PhD student
研究者	Thomas List	同上	PhD student
研究期間中の全参加研究者数		18名	

5. 研究・交流の目的

モノクローナル抗体に薬物を結合させた、抗体薬物複合体（ADC）は、モノクローナル抗体単独では治療が困難な、難治性がんなどに対する新たな治療薬として期待されています。多くの抗がん剤が、細胞内で薬理活性を有することから、この ADC を開発するためには、抗がん剤を効率的に細胞内へと送り届ける仕組みが必要不可欠ですが、どのような標的（抗原）を狙えば、また、どのような抗体を作ればそれが達成できるのかはわかっていません。そこで、本課題では、がん細胞上に存在し、効率的に細胞内に内在化する標的（抗原）を探索する「抗原側」に対するアプローチと、細胞内へ効率的に取り込まれる抗体をスクリ

ーニングする、「抗体側」に対するアプローチを、スイス-日本の共同で推進し、ADC 開発を加速する基盤技術の開発を目指しました。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

「抗原側」に対するアプローチとして、がん細胞表面の標的（抗原）蛋白質を網羅的に同定するケミカルプロテオミクスを最適化し、乳がん治療薬トラスツズマブ耐性乳がん細胞の細胞表面標的の候補を複数見出した。本方法を内在化抗原の探索にも応用したところ、効率よく内在化する未知抗原を見出せる可能性を示した。

「抗体側」に対するアプローチとして、がん細胞表面の標的（抗原）に結合した後に、効率的に細胞内へ取り込まれる抗体のみを、簡便に選別する方法論を確立した。また、医薬品化に直結するヒト抗体の単離にも適用すべく、我が国発のヒト抗体ライブラリを整備し、その応用を図った。

6-2 人的交流の成果

相手国への代表者の研究留学、さらには帰国後の継続的な交流に貢献した。人的交流の活性化により、日本側、スイス側、双方が、それぞれ相手国で招待講演を行うなど、日本と相手国の協力関係を促進する効果があった。

7. 本研究交流による主な論文発表・主要学会での発表・特許出願

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	特記 事項
論文	Yoshikawa M, * Mukai Y , Okada Y, Tsumori Y, Tsunoda S, Tsutsumi Y, Aird WC, Yoshioka Y, Okada N, Doi T, *Nakagawa S., Robo4 is an effective tumor endothelial marker for antibody–drug conjugates based on the rapid isolation of the anti–Robo4 cell–internalizing antibody., <i>Blood</i> , 2013;121(14):2804–13.	
国際 学会 発表	Mukai Y , Ritz D, Strassberger V, Neri D , Fugmann T., The combinatorial cell–surface chemical proteomics to identify cell–surface markers potentially related to trastuzumab–resistance on the breast cancer., 60th ASMS Conference on Mass Spectrometry, Vancouver (Canada), 20–24 May, 2012.	
国内 学会 発表	向 洋平 , Danilo Ritz, Dario Neri , Tim Fugmann : トラスツズマブ耐性乳がんマーカーの探索を目指したケミカルプロテオミクス研究., 日本薬学会第133年会., 横浜(神奈川), 2013年3月.	
国際 学会 発表	Mukai Y , Ritz D, Neri D , Fugmann T., An Improved Protocol for the Enrichment of Plasma Membrane Proteins Allows the Identification of Accessible Antibody Targets on Trastuzumab–Resistant Breast Cancer Cells, HUPO 12th Annual World Congress, Yokohama (Japan), 14–18 September, 2013.	
招待 講演	Mukai Y : Robo4 is an effective tumor endothelial marker for antibody–drug conjugates based on the rapid isolation of the anti–Robo4 cell–internalizing antibody., 5th Single Chain Club Meeting, June 15, 2013, Zurich, Switzerland .	