

研究区分	一般研究	
研究課題	ヒト型抗 ADAM28 抗体開発と ADAM28 活性調節機構解析	
研究代表者	所属・職名・氏名	慶應義塾大学・専任講師・望月早月
受入担当教員	職名・氏名	教授・佐藤博
【研究目的】	本研究では ADAM28 の細胞膜上での活性調節機構を解析するとともに、ヒト型抗 ADAM28 抗体による in vivo での腫瘍細胞増殖・転移抑制効果を実験的に検証し、肺癌に対する新規分子標的治療薬開発のための基礎研究を進める。また、ADAM28 特異的合成蛍光ペプチドを用いた簡便で迅速な活性測定法を確立する。	
【研究内容・成果】	肺癌治療を目指して Human Combinatorial Antibody Library よりヒト型抗 ADAM28 抗体(211-12 と 211-14)を開発した。Luciferase と Venus の融合遺伝子を導入した細胞株(PC-9^{ffLuc-cp156})を作製し、マウス尾静脈内注入による肺転移モデルでの 211-14 抗体の作用を検討した。PC-9^{ffLuc-cp156}細胞を注入3週間後の肺転移が進行した状況下で 211-14 抗体を投与すると、肺転移の遅延とマウスの生存期間がコントロール抗体投与群では移植後 17 週ですべて死亡するのに対し、211-14 抗体投与群では 28 週まで延長した(図 1)。さらに、マウス ADAM28 活性を阻害するヒト型 ADAM28 抗体を有効量の 10 倍量を投与する毒性試験では、体重や臓器重量、血液検査、各臓器の病理組織学的所見に著変は認められなかった。以上より、我々が開発したヒト型 ADAM28 活性阻害抗体は、ADAM28 分子標的治療薬剤として応用できる可能性が期待される。 図 1 マウス尾静脈内入による肺転移モデルでの 211-14 抗体の作用 PC-9^{ffLuc-cp156}細胞尾静脈注入 3 週後に 211-14 抗体で治療すると全身転移の有意な抑制が見られ、平均生存率期間が 11 週間延長した。	
【成果等】	【主な論文発表】 - Miyuki Chijiwa, <u>Satsuki Mochizuki</u>, Tokuhiko Kimura, Hitoshi Abe, Yukie Tanaka, Yutaka Fujii, Hidenori Shimizu, Hiroyuki Enomoto, Yoshiaki Toyama and Yasunori Okada : CCN1 (Cyr61) is overexpressed in human osteoarthritic cartilage and inhibits ADAMTS4 (aggrecanase-1) activity. Arthritis Rheum. 2015 in press. 【学会発表】 <u>Satsuki Mochizuki</u>, Hitoshi Abe, Masayuki Shimoda, Noriko Aramaki-Hattori, Yuka Miyamae, Akira Miyakoshi, Kanehisa Kojoh and Yasunori Okada : Effects of human antibodies against ADAM28 on cancer cell growth and metastasis. 1st Matrix Biology Europe Conference, Rotterdam, 2014 年 6 月 23 日 - 望月早月、岡田保典：非小細胞肺癌の分子標的治療を目指したヒト型抗 ADAM28 抗体の作用機構 (シンポジスト) 第 23 回日本がん転移学会学術集会・総会、金沢、2014 年 7 月 10 日 【その他特筆事項】 なし	