

## がん特異的抗体の開発とその臨床応用 ～副作用のない抗体医薬品を目指して～

加藤 幸成

東北大学未来科学技術共同研究センター 教授  
東北大学大学院医学系研究科抗体創薬研究分野 教授

### 1. はじめに

生命科学分野の研究者は、タンパク質などの分子を高感度かつ特異的に検出するために抗体を使います。抗体は免疫グロブリンとも呼ばれ、感染防御のために私たちの体内でたくさん作られています。最近では、毎日のように新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対する抗体検査という言葉を耳にします。SARS-CoV-2に対する抗体検査が陽性であれば、過去にSARS-CoV-2に感染したことがわかります。SARS-CoV-2に対するワクチンも複数開発されていますが、ワクチン投与後に体内で抗体ができることによって、SARS-CoV-2による発症を防ぐことが期待されています。また、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を治療するための抗体医薬品についての報道も行われています。特に、COVID-19の重症患者に投与されるトシリズマブ（商品名：アクトムラ）という抗体医薬品が注目されています。重症患者の体内では、免疫細胞がウイルスと戦うために作るサイトカインが制御不能となって放出され続ける“サイトカインストーム”という現象が起こり、自分の細胞まで傷つけてしまいますが、これを治療する効果があります。また、SARS-CoV-2がそのレセプター（ACE2）に結合することを防ぐ“中和抗体”も世界中で開発されています。未知のウイルスは今後も出てくる可能性がありますが、その度に、抗体検査、抗体医薬が活

躍することでしょう。少し前になりますが、2018年ノーベル賞の受賞内容に、実は抗体に関するものが2つもありました。そのひとつが日本人の先生が受賞された研究内容であり、その研究成果によって、がんに対する画期的な免疫療法につながりました。その免疫療法に使われているのが、ニボルマブ（商品名：オプジーボ）という抗体医薬品です。私たちの研究室においては、がんに対する抗体医薬品を開発していますが、単にがん細胞を殺せばよいということではなく、患者さんに優しい、副作用のない抗体医薬品の開発を目指しています。

### 2. 抗体について

抗体というのは、私たちの体の中にたくさんあるタンパク質のひとつです。抗体のタイプにはいろいろありますが（IgG, IgM, IgAなど）、血液だけでなく、唾液や母乳などにも入っています。例えば、細菌やウイルスが体内に入ってくると、それらの外敵に対する様々な免疫

反応が起こり、抗体ができます（図1）。また、子供のうちに様々なワクチンを接種しますが、その結果たくさんの抗体が体の中にでき、感染に強くなります。インフルエンザのように、毎年、予防接種を受けないといけないものもあります。SARS-CoV-2に対するワクチンが急速に開発され、世界中で接種が始まっていますが、どの程度抗体が持続するかもまだよくわかっていないません。また、風疹のように、大人になってから抗体ができるいない、あるいは体内から消失していることがわかる場合もあります。

抗体は分子量が約15万の大きなタンパク質ですが（図2）、感度や特異度の両方において、抗体を超えるものはないと言われています<sup>1</sup>。研究の現場では、抗体に種々の蛍光色素や酵素を付加することで、細胞を解析するフローサイトメトリー法（flow cytometry；図3）、タンパク質を解析するウェスタンプロッ

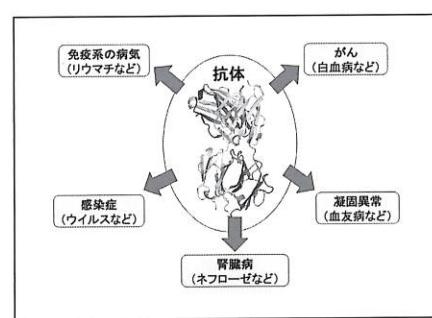


図1 抗体は様々な病気の診断や治療に使われている。

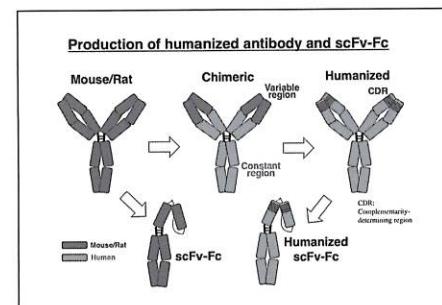


図2 マウスやラットなどの動物に抗原を免疫して抗体を作製する。

抗体遺伝子をクローニングし、ヒトキメラ型抗体やヒト化抗体に変換する。また、scFvという小型抗体に変換し、CAR-Tなどのモダリティへの応用も行う。

ト法 (Western blot)、組織を解析する免疫組織化学法 (immunohistochemistry)などの様々な実験系に使われています。医療分野においては、抗体検査という検査薬として、あるいは抗体医薬という医薬品として、免疫疾患やがんなどのあらゆる病気の診断や治療に活用されています。抗体医薬にするためには、キメラ型抗体 (chimeric antibody) やヒト化抗体 (humanized antibody) に改変します (図2)。古くから腫瘍マーカーと呼ばれているものは、糖鎖に対する抗体が使用されています。このように、抗体という分子は、私たちの生活や医療にも密接に関わっている分子です。

### 3. 抗体医薬開発の歴史と課題

抗体医薬開発においては、遺伝子工学技術を使い、本来の抗体とは違う形状に改変したり (scFvなど; 図2)、強力な抗がん剤を抗体に付けたりします (抗体薬物複合体: ADC)<sup>1</sup>。また、免疫細胞に抗体分子を発現させて免疫細胞を武装化する技術 (キメラ抗原受容体T細胞: CAR-T) や、がん細胞と免疫細胞を架橋する技術 (二重特異的抗体: BiTE) も盛んに開発されています。これらの抗体医薬の形は新しいモダリティという言い方をされており、オリジナル抗体よりも何倍も強力になっています。これまでの抗体医薬は、本来私たちの体の中にあるものを利用しているということで、

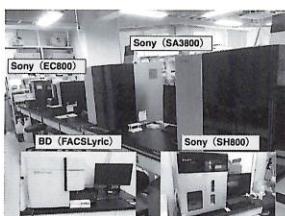


図3 抗体スクリーニングに使用するフローサイトメーター。

研究室には5台のアライザ (EC800、SA3800, FACSLyric) と1台のソーター (SH3800) が常時稼働している。

副作用の少ない医薬品として考えられていきました。しかし、上記のような強力な抗体のモダリティとなると、そうはいきません。がん細胞に特異的な抗体でなければ、正常細胞への毒性が懸念され、患者さんに投与できるような抗体医薬品にすることができません。抗体医薬などのバイオ医薬の開発については、製薬会社が投資する開発費は膨大であり、臨床試験で患者さんへの有害事象が起こる可能性が少しだってもあれば、製薬会社が開発に乗り出すことはありません。しかし、がん細胞のみに高発現している分子は限られているため、理想的な新規標的分子は枯渇したと言われています。私たちのようなアカデミアにおいては、抗体医薬品のシーズを作ることはできますが、医薬品としての開発を行うことができません。よって、製薬会社へ医薬品シーズを導出できなければ、基礎研究で終わってしまいます。アカデミアから製薬会社へのトランスレーショナルリサーチについては、ハードルが毎年上がっていくのが現状です。がん細胞にはこれまで以上に強い障害活性がありながら、正常細胞にはより毒性が少ないという、一見矛盾した方向性が求められていますが、そのような理想的な抗体医薬品およびそのモダリティを提案しなければならない時代が来ています。

過去の抗体医薬開発の戦略を振り返ると、DNAマイクロアレイやプロテオミクス解析により、がん/正常比が高い抗原を狙うことが多く、がん細胞に高発現の膜タンパク質であったとしても、正常組織にも高発現している場合は標的候補分子から外されてきました。次に注目され始めたのが、糖鎖を対象としたグライコミクスや糖ペプチドを対象としたグライコプロテオミクスです。現在も臨床で使われているCA19-9などの腫瘍マーカーは、糖鎖に対する抗体が使われており、様々ながんの診断に役立つ

ています。同様に抗体医薬の標的としても糖鎖や糖ペプチドが候補にあがってきていますが、糖鎖に対する抗体は、一般的にがん細胞に対する特異性が乏しいことがわかっています。そこで、ある膜タンパク質について、がん細胞と正常細胞の糖鎖構造付加の差を、質量分析計やレクチンマイクロアレイなどによって検出しようとする研究が様々な国家プロジェクトで実施されてきました。しかし、膜タンパク質への糖鎖付加は不均一性 (heterogeneity) があることが原因となり、がん特異的糖鎖構造が膜タンパク質に付加されているという明確な結論はほとんど出ていません。O型糖鎖の場合は、セリンあるいはスレオニンというアミノ酸に糖鎖が付加されることがわかっていますが、ムチン型タンパク質の複数のセリンやスレオニンのどこにどの程度、がん特異的な糖鎖が付加されているかを決定することは、今でも非常に難しい作業となっています。仮にがん特異的糖鎖構造やその付加位置が決定されたとしても、免疫原として糖ペプチドの合成を高純度に大量に行なうことは、通常のアカデミアの研究室では困難であり ( $\mu\text{g}$  単位では可能でも、 $\text{mg}$  単位では極端に困難になります)、通常のペプチド合成のように受託企業で合成をしてもらうことも予算的に困難です (実際に見積もりを取ると、1千万円以上になることもあります)。以上の理由から、がん細胞と正常細胞の違いを発見し、その違いを狙って抗体を作製するストラテジーは理解しやすいのですが、実際にはその方向性では理想的な抗体医薬品は開発できません。

### 4. ポドプラニンの発見と高機能抗体の開発

がん細胞による血小板凝集と血行性転移に相関があることが、これまで多く

の研究で報告されています<sup>2</sup>。私自身が最初の研究室で与えられた研究テーマとなります。がん細胞による血小板凝集を阻害することによって、がんの転移を抑制しようという治療戦略も世界中で考案されてきましたが、まだ実際の治療には使われていません。私の恩師の鶴尾隆先生が今から30年以上前に発見したgp44という血小板凝集因子は、マウス大腸がん細胞に高発現しており、がんの転移と相関がある分子として注目されました<sup>3</sup>。gp44はムチン型タンパク質であり、多くのO型糖鎖が付加され血小板凝集に重要な役割を果たしています。鶴尾研究室では、gp44に対する特異的抗体(8F11)が作製され、過剰発現したgp44によって引き起こされるがん転移が8F11によって有意に抑制されました。2003年になり、私たちはgp44の遺伝子がポドプラニン(podoplanin/PDPN)であることを発見しました<sup>4</sup>。ポドプラニンは特異性の高いリンパ管マーカーとして病理診断に活用されています(図4)。ポドプラニンが発見されるまでは、病理診断において血管とリンパ管を簡単に区別する方法がなく、ポドプラニンに対する特異的抗体は病理診断の精度を格段に上げたと言われています。

ポドプラニンの分子構造を詳しく解析していくと、ポドプラニンのN末端にEDxxVTPGの3回繰り返し配

列(PLAG domainと命名)を発見しました<sup>5</sup>。さらに、ポドプラニンにはPLAG domainの類似配列が複数存在することもわかり、最近我々はPLAG-like domain(PLD)と名付けました。PLAG domainやPLD中のスレオニンがポドプラニンによる血小板凝集の活性中心であり、様々な動物種に保存されていることがわかつてきました。ポドプラニンはその分子量の約半分がO型糖鎖であり、血小板凝集活性には糖鎖が重要であることが示唆されていました<sup>3</sup>。私たちは、糖鎖合成不全の変異CHO細胞株を用いることにより、PLAG domainのスレオニンに付加されているO型糖鎖のシアル酸が血小板凝集の活性中心であることを解明しました<sup>6</sup>。質量分析計を用いてポドプラニンの糖鎖構造を解析した結果、ポドプラニンには4つの単糖からなる糖鎖(disialyl-core1)が付加されていました。このように、一つの分子の一箇所の糖鎖を決めるために、かなりの時間と労力を費やしましたが、このdisialyl-core1は比較的どこにでも存在する糖鎖であり、がん細胞による血小板凝集能に特徴的ではなかったため、この糖鎖を狙った医薬品開発は困難であることがわかりました。

一方、これまでの多くの研究において、ポドプラニンはリンパ管内皮細胞、I型肺胞上皮細胞、腎上皮細胞、皮膚基底層など、複数の正常細胞に高発現していることがわかっています<sup>7</sup>(図4)。また、ポドプラニンによる血小板凝集はリンパ管の発生などの正常の機能にも重要であることが報告され、PLAG domainやPLDを狙うこと、がんに特異性がある抗体を開発する方法としては不適切であることがわかつてきました。既述の通り、正常細胞に反応し、少しでも副作用が懸念されるモノクローナル抗体は、製薬企業は開発しようとしません。私自身、自分のラボを立ち上げたばかり

の頃、以下のような経験をしました。

ヒトポドプラニンに対する抗体は世の中にたくさん販売されていますが、私自身が作製し、2006年に発表した抗ヒトポドプラニン抗体(クローンNZ-1)<sup>8</sup>は、2021年時点でも、世界で最も感度・特異度が高い抗体です。このNZ-1抗体を日本の製薬企業だけでなく、海外の企業にも紹介してきましたが、その度に、“正常組織に反応する抗体は問題外”だと言われました。諦めきれず、何とか企業との共同開発ができないかと質問したところ、“せめてサルで安全性試験を行い、毒性がないことを証明すれば、話を前向きに進められるでしょう”というアドバイスを製薬企業の担当者から頂き、私の研究室でヒトキメラ型抗体やヒト化抗体に改変し(図2)、g単位で大量生産し、カニクイザルで安全性を確認するところまで仕事を進めました。当然、そのための予算確保には血の渾むような努力が必要でした。その結果を同じ企業担当者に提示したところ、“ヒトで安全性が示され、もっと言うと治療効果があればいいですね”と言われました。最初から企業で開発する見込みがないことがわかつてていたのに、アカデミアのシーズを完全否定することができなかつたため、“アカデミアではサルの安全性試験やヒト化抗体への改変など無理だろう”ということで、無理難題を提示したということを後日知りました。“よくここまでアカデミアだけで仕事を進められましたね”という、賞賛というよりも“呆れ”といった感想を聞いた時には、もっと真実を理解すべきだったと後悔しました。さすがに、アカデミア単独で臨床開発はできませんので、これ以上は先に進めることはしませんでした。しかしながら、この経験により、抗体関連の仕事であれば私のラボで何でもできるようになりましたので、“怪我の功名”とでも言えるのではないかと

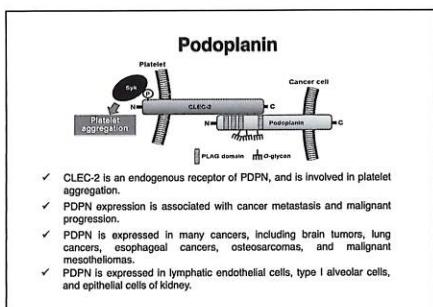


図4 血小板凝集因子ポドプラニンはがん転移を促進する。

複数の悪性腫瘍に発現しているが、正常細胞にも発現している。

思います。

これはすべての標的分子についても該当することであり、医薬品開発を目標とした場合には、分子の機能解析や構造解析をもとにしたモノクローナル抗体の開発には限界がありました。逆転の発想が必要だということです。

## 5. がん特異的抗体作製法(CasMab法)の開発

がん細胞と正常細胞に発現しているポドプラニンのアミノ酸配列は全く同じであるため、がん特異的抗体を樹立するためには、糖鎖付加などの翻訳後修飾を狙う必要があります。既述の通り、質量分析計などの最新機器を駆使しても、ポドプラニンの糖鎖についてがんと正常の差を発見することができなかったため、逆の戦略を立てることにしました。すなわち、がん型ポドプラニンが存在するという“仮説”を立て、まず抗体を先に作ってから、がん特異的糖鎖付加を証明しようと考えました。もちろん、“仮説”が間違っていれば、がん特異的抗体はできません。

これまでの私たちの基礎研究において、LN229という脳腫瘍細胞株が、正常組織には存在しない糖鎖が付加されることがわかつっていました。そこで、LN229にポドプラニンを発現すると、正常細胞のポドプラニンには付加されない糖鎖が付加されました<sup>9</sup>。これをがん型ポドプラニンだという“仮説”を作りました。次に、ポドプラニンの高発現株であるLN229/hPDPNをマウスに複数回免疫し、フローサイトメトリー法や免疫組織化学法により、がん特異的抗体をスクリーニングしました。このように、免疫原の作製にがん細胞株を使用する方法を、cancer-specific mAb (CasMab)法（商標第5690178号）と命名しました（図5）。この方法論により、世界で

初めて、ポドプラニンに対するがん特異的抗体の樹立に成功しました（図6）<sup>9,10</sup>。予想通り、ポドプラニンに対するがん特異的抗体は、糖鎖を認識部位に含むことがわかりました。その後、ヒトキメラ型抗体やヒト化抗体（図2）による抗腫瘍効果が高いことを証明し、カニクイザルを用いた毒性試験（前臨床試験）を行った結果、全く毒性がないことも判明しました。前臨床試験のためには、g単位の抗体が必要となります。研究室で抗体の大量生産のシステムも確立しました（図7）。過去のNZ-1の経験が活かされたことは間違ひありません。当時の企業

担当者にはとても感謝しています。

さらにCasMab法を用いて、血管内皮細胞や上皮細胞などの正常細胞に高発現しているポドカリキシン（PODXL）に対するがん特異的抗体を開発しました<sup>11</sup>。がん特異的抗体のひとつであるPcMab-60は、血管内皮細胞に発現するポドカリキシンには全く反応しないのに対し、肺がん細胞株（MIA PaCa-2）には高い反応性を示すことがわかりました（図8）。さらに、MIA PaCa-2の移植片モデルにおいては、改変型PcMab-60（60-mG<sub>2a</sub>-f；サブクラスを改変し、コアフコース除去したタイプ）によって抗腫瘍活性が見られました。本抗体についても、臨床応用に向けて開発を行なっています。

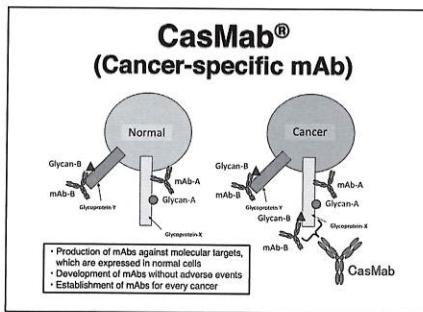


図5 がん特異的抗体作製法 (CasMab 法)。  
がん細胞と正常細胞に同程度に発現している膜タンパク質に対して、構造認識抗体を取得する方法である。

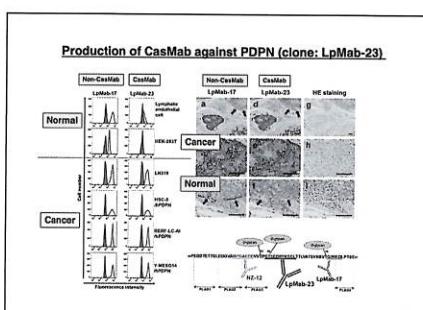


図6 フローサイトメトリー (FCM) や免疫染色 (IHC) におけるがん特異性の確認。  
FCMにおいて、Non-CasMab の LpMab-17 は正常細胞に反応するのに対し、CasMab の LpMab-23 は正常細胞には反応しない（左図）。口腔がん組織に対する IHCにおいて、CasMab も Non-CasMab も、がん細胞に対して反応性を示す（右上図、中段）。一方、Non-CasMab はリンパ管に反応するが、CasMab はリンパ管には反応しない（右上図、下段、矢印）。CasMab のエピトープ解析結果を右下図に示す。



図7：抗体生産のための細胞培養装置。  
研究室に 20 台の細胞培養装置 ( $\text{CO}_2$  インキュベーター) が稼働中である。

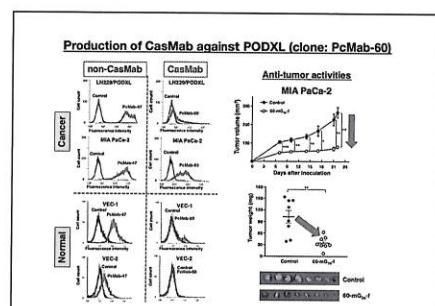


図8：フローサイトメトリーにおけるがん特異性の確認と抗腫瘍効果。

PODXL を発現した正常細胞およびがん細胞に対するフローサイトメトリーにおいて、non-CasMab の PcMab-47 は正常内皮細胞（VEC）に反応するのに対し、CasMab の PcMab-60 (mouse IgM) は VEC には反応しない（左図）。PcMab-60 を IgG<sub>2a</sub> に改変し、さらにコアフコースを除去して ADCC 活性を高めると（60-mG<sub>2a</sub>-f）、MIA PaCa-2（肺がん細胞株）のマウス移植片モデルにおいて、有意に抗腫瘍効果をもたらした（右図）。

ます。

## 6. 細胞基盤免疫選択法 (CBIS 法) の開発

通常の抗体作製には、精製したタンパク質が必要ですが、必ずしも容易にタンパク質が精製できるわけではありません。私たちは、免疫原として強制発現株を使用し、ハイスループットスクリーニングにも細胞株のみを使用するという細胞基盤免疫選択法 (Cell-Based Immunization and Screening : CBIS 法) の開発を行いました (図 9)。以下に説明する通り、私たちしかできない特別な方法ではなく、比較的どの研究室でも実施可能な方法です。強制発現株に使用する細胞株は、CHO-K1 や HEK-293T などのタンパク質発現用の細胞や、各種がん細胞を用います。ハイスループットスクリーニングには、5~10 枚の 96 well plate を半日で処理する必要があるため、高速フローサイトメーターが必要となります。私たちのラボ内には、5 台の高速フローサイトメーター (アナライザ) を完備しており (図 3)、この作業を可能としました。この点については、共通機器室のフローサイトメーターを使用するという方法では、あまり現実的ではないかもしれません。この CBIS 法により、どのような複雑な構造を持つタンパク質に対しても、迅速に高

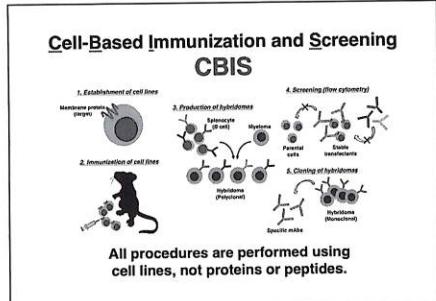


図 9 細胞基盤免疫選択法 (CBIS 法) の流れ。免疫からスクリーニングに至るまで、細胞だけを使用するため、煩雑なタンパク質の精製作業などが必要ないのが特徴である。

効率に抗体を樹立することが可能となりました。具体例として、5 回膜貫通型タンパク質の CD133 (図 10)、4 回膜貫通型タンパク質の CD20、7 回膜貫通型タンパク質の CCR9 などに対し、実験に有用な抗体を短期間に樹立することができました<sup>12,13</sup>。この CBIS 法と CasMab 法を組み合わせることにより、効率よくがん特異的抗体が樹立できることもわかつてきており (CC 法と名付けました)、さらに複数の新規標的に対するがん特異的抗体を樹立していく予定です。

## 7. 抗体バンクの運営

私たちの研究室では、CasMab 法や CBIS 法を使って、多くの抗体作製を行ってきました。これらの抗体を世界中の研究者に使って頂くため、独自の抗体バンク<sup>14</sup> を運営しています。また、世の中に良い抗体がない場合には、研究者や企業のニーズを集め、新たに抗体を作製しています。それらの抗体も抗体バンクに掲載し、さらに多くの方々に使って頂けるようなシステムを作っています。SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に対する抗体も複数開発しており、無償で分譲を開始しています。

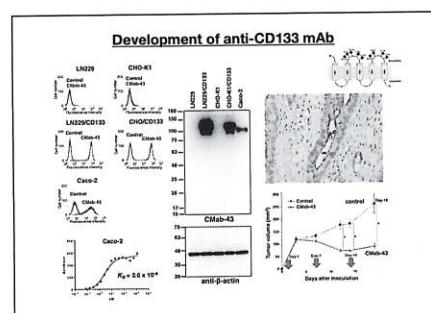


図 10 CBIS 法を用いた CD133 に対する抗体作製。

クローナン CMab-43 は、フローサイトメトリー (左上)、ウェスタンプロット (中)、免疫組織染色 (右上) に有用な抗体である。CBIS 法によって作製した抗体は、結合親和性も高い (左下)。大腸がんの移植片モデルにおいても、抗腫瘍効果が高い (右下)。

## 8. 糖鎖とペプチドの両方を認識する抗体 (GpMab) の解析

昨年、ポドプラニンに対する抗体のひとつ (クローナン : LpMab-3) が、糖鎖とペプチドの両方を認識することを X 線構造解析により明らかにしました<sup>15</sup> (図 11)。これまでの我々の研究では、糖鎖不全株で LpMab-3 の反応性が落ちることで、糖鎖が LpMab-3 のエピトープに入っていることを説明し、アラニンスキヤン (各アミノ酸をアラニンに変換する手法) により LpMab-3 の反応性が落ちることで、ペプチド部分が LpMab-3 のエピトープに入っていることを説明していました<sup>16</sup>。つまり、直接的に LpMab-3 が糖鎖とペプチドを認識していることを証明していませんでした。他の研究室からも、抗糖ペプチド抗体 (私たちは anti-glycopeptide mAb ; GpMab (商標第 5931194 号) と名付けています) と言われる抗体が複数発表されていますが、実際に証明は一切されていません。X 線構造解析により、LpMab-3 の H 鎖の CDR がペプチド部分を認識し、L 鎖の CDR (特に CDR3) が糖鎖部分を認識していることが明確となり (図 11)、これまで我々が開発したがん特異的抗

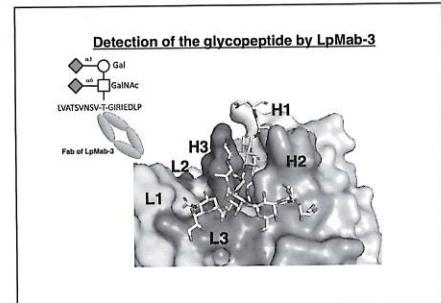


図 11 抗糖ペプチド抗体 (GpMab) による認識機構の解明。

ポドプラニンに対する抗体 (LpMab-3) の Fab とポドプラニンの糖ペプチドを共結晶化し、X 線構造解析により LpMab-3 による認識機構を解明した。ポドプラニンのペプチド部分が LpMab-3 の H 鎖により認識され、ポドプラニンの糖鎖部分が LpMab-3 の L 鎖により認識されている。

体（CasMab）<sup>9</sup>についても、同様に糖鎖とペプチドの両方を認識していることが示唆されました。一方、がん特異的糖鎖付加によって構造が変化したペプチド部分を認識しているのではないかと考えられるがん特異的抗体も存在しています<sup>10,11</sup>。そのような“構造認識抗体”的がん特異性を証明することは、今後の我々の課題となっています。

## 9. おわりに

ポドプランニンに対するがん特異的抗体の作製をきっかけとして、私たちは複数のAMEDプロジェクトにおいてがん特異的抗体の作製に取り組んでいます。既述の通り、低分子化抗体や二重特異性抗体などの新しいタイプの抗体が国内外の研究機関や製薬企業で開発され、さらにADCやCAR-Tのような新規モダリティとの組み合わせも多数存在しています。しかし、がん細胞を狙う際に忘れてはいけないのが、がんに対する特異性です。これまで紹介してきたように、がん特異的抗体の作製には新規の技術は必要なく、古典的な技術を工夫していくことが重要だと考えています。こうして作製したがん特異的抗体は、様々な

新規モダリティと結びつくことにより、がん患者さんの生活の質（QOL）を重視した真の革新的抗体医薬へつながると私たちは考えています。

## 参考文献

- 津本浩平. 次世代抗体医薬の衝撃. 実験医学 **36**, 1818-1874 (2018).
- Watanabe, M., Okochi, E., Sugimoto, Y. & Tsuruo, T. Identification of a platelet-aggregating factor of murine colon adenocarcinoma 26: Mr 44,000 membrane protein as determined by monoclonal antibodies. *Cancer Res* **48**, 6411-6416 (1988).
- Toyoshima, M., Nakajima, M., Yamori, T. & Tsuruo, T. Purification and characterization of the platelet-aggregating sialoglycoprotein gp44 expressed by highly metastatic variant cells of mouse colon adenocarcinoma 26. *Cancer Res* **55**, 767-773 (1995).
- Kato, Y. et al. Molecular identification of Aggrus/T1alpha as a platelet aggregation-inducing factor expressed in colorectal tumors. *J. Biol. Chem.* **278**, 51599-51605, (2003).
- Kaneko, M. K., Kato, Y., Kitano, T. & Osawa, M. Conservation of a platelet activating domain of Aggrus/podoplanin as a platelet aggregation-inducing factor. *Gene* **378**, 52-57 (2006).
- Kaneko, M. K. et al. Functional glycosylation of human podoplanin: glycan structure of platelet aggregation-inducing factor. *FEBS Lett.* **581**, 331-336 (2007).
- Breiteneder-Geleff, S. et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am. J. Pathol.* **154**, 385-394 (1999).
- Kato, Y. et al. Inhibition of tumor cell-induced platelet aggregation using a novel anti-podoplanin antibody reacting with its platelet-aggregation-stimulating domain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **349**, 1301-1307 (2006).
- Kato, Y. & Kaneko, M. K. A cancer-specific monoclonal antibody recognizes the aberrantly glycosylated podoplanin. *Sci. Rep.* **4**, 5924, (2014).
- Yamada, S., Kaneko, M. K. & Kato, Y. LpMab-23: A Cancer-Specific Monoclonal Antibody against Human Podoplanin. *Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.* **36**, 72-76 (2017).
- Kaneko, M. K., Ohishi, T., Kawada, M. & Kato, Y. A cancer-specific anti-podocalyxin monoclonal antibody (60-mG2a-f) exerts antitumor effects in mouse xenograft models of pancreatic carcinoma. *Biochem Biophys Rep* **24**, 100826, (2020).
- Furusawa, Y., Kaneko, M. K. & Kato, Y. Establishment of C20Mab-11, a novel anti-CD20 monoclonal antibody, for the detection of B cells. *Oncol Lett* **20**, 1961-1967, (2020).
- Itai, S. et al. Establishment of CMab-43, a Sensitive and Specific Anti-CD133 Monoclonal Antibody, for Immunohistochemistry. *Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.* **36**, 231-235, (2017).
- 東北大学・加藤研究室・抗体バンク. ([http://www.med-tohoku-antibody.com/topics/001\\_paper\\_antibody\\_PDIS.htm](http://www.med-tohoku-antibody.com/topics/001_paper_antibody_PDIS.htm)).
- Ogasawara, S. et al. Crystal structure of an anti-podoplanin antibody bound to a disialylated O-linked glycopeptide. *Biochem Biophys Res Commun* **533**, 57-63, (2020).
- Oki, H. et al. Characterization of monoclonal antibody LpMab-3 recognizing sialylated glycopeptide of podoplanin. *Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.* **34**, 44-50, (2015).

## 加藤 幸成

東北大学未来科学技術共同研究センター 教授  
東北大学大学院医学系研究科抗体創薬研究分野 教授

### 【著者略歴】

- 1995年 東京大学薬学部 卒業、薬剤師免許 取得
- 1997年 東京大学大学院薬学系研究科修士課程 卒業
- 2004年 博士（薬学）取得（東京大学）
- 2005年 山形大学医学部 卒業、医師免許 取得
- 2006年 日本学術振興会特別研究員（PD）
- 2008年 Duke大学メディカルセンター Senior Research Associate
- 2010年 山形大学医学部 准教授
- 2012年 東北大学大学院医学系研究科 教授
- 2015年 博士（医学）取得（山形大学）
- 2017年 東北大学未来科学技術共同研究センター 教授
- 2017年 東北大学大学院医学系研究科抗体創薬共同研究講座 教授（兼任）

