

糖タンパク質を標的とした革新的がん特異的抗体の開発

加藤幸成, 金子美華

タンパク質・糖鎖・脂質などを、高感度かつ特異的に検出するための最も簡便で有用なツールは抗体である。特に、単一のエピトープをもつモノクローナル抗体は、実験的ツールとしてだけでなく、あらゆる病気の診断や治療に活用されている。一方、がん細胞に特異的な抗体を樹立しなければ、常に正常組織への毒性が懸念される。しかしながら、がん細胞だけに高発現している分子は限られており、標的分子はもはや枯渇したと言われて久しい。本稿では、われわれが近年開発したがん特異的抗体作製法（CasMab[®]法）の開発に至った経緯を紹介する。

キーワード がん特異的抗体, モノクローナル抗体, 膜タンパク質, 糖ペプチド, 糖鎖, ポドプラニン

はじめに

組織学・病理学・生化学・生理学・薬理学などのあらゆる学問において、タンパク質・糖鎖・脂質を、高感度かつ特異的に検出できるツールと言え、まずは抗体（antibody）があげられる¹⁾。抗体はタンパク質の一種であるが、感度・特異度の両方において、抗体を上回るものはない。抗体に種々の酵素や蛍光色素を付加することで、ウエスタンブロット法・フローサイトメトリー法・免疫組織染色法など、あらゆる実験系に使われるようになっていく。抗体は、目に見えない分子を見事に可視化できる最高のツールである。

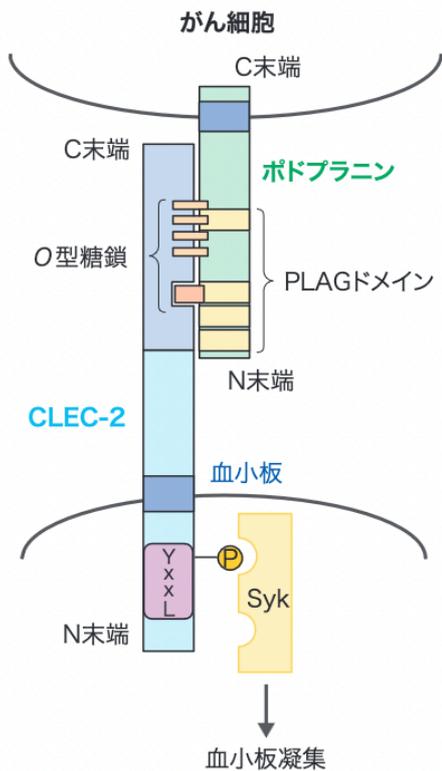
実験室で使われる抗体には、主にポリクローナル抗体とモノクローナル抗体（monoclonal antibody：mAb）の分類がある。ポリクローナル抗体は、ウサギやヤギなどで作製され、抗体が認識する部位（エピトープ）を複数持つのに対し、モノクローナル抗体は、マウスやラット、最近ではウサギで作製され、エピトープが単一である。一概に、実験系でどちらが有用であるとは言にくい場合があるが、一般的に再現性や信

頼性があるのはモノクローナル抗体であろう。ケーラーとミルスタインによってモノクローナル抗体の作製技術（ハイブリドーマ法）が開発されたのは1975年まで遡る¹⁾。最近では、リコンビナント抗体作製技術が発展し、さまざまな抗体作製法が報告されているが、今でもハイブリドーマ法は抗体作製技術のなかでは王道であり、われわれの最新の技術も、このハイブリドーマ法を基本としている。

単一のエピトープをもつモノクローナル抗体は、実験的ツールとしてだけでなく、がんを中心としたあらゆる病気の診断や治療に活用されている。近年、生体で産生されるイムノグロブリン（IgGなど）だけでなく、抗体遺伝子の高度な改変により、低分子化抗体や二重特異性抗体など、あらゆるフォーマットが開発されており、その開発の勢いは凄まじいものがある（有森らの稿、伊東らの稿、黒田らの稿、永田らの稿参照）。さらに、抗体薬物複合体（ADC）・T細胞誘導療法（BiTE[®]など）・キメラ型抗原受容体発現T細胞（CAR-T）療法など、抗体の治療への応用が活発化している（井川の稿、中田らの稿、岡崎らの稿参照）。

Development of innovative cancer-specific antibodies

Yukinari Kato/Mika K. Kaneko : Department of antibody drug development, Tohoku University Graduate School of Medicine (東北大学大学院医学系研究科抗体創薬研究分野)



ポドプラニンとは？

- ・血小板凝集因子(別名: Aggrus)
- ・がん転移促進因子
- ・血小板凝集ドメイン(PLAGドメイン)をもつ
- ・糖鎖付加(disialyl-core1; Thr52が活性中心)
- ・レセプターはCLEC-2
- ・腎糸球体のポドサイトで発見
- ・リンパ管内皮細胞マーカー
- ・I型肺胞上皮細胞マーカー
- ・がん組織において高発現
悪性脳腫瘍, 悪性中皮腫
肺がん, 食道がん, 子宮頸がん(SCCのみ)
甲状腺がん, 骨肉腫, 血管腫
精巣腫瘍, 卵巣がん, 膀胱がん
- ・抗体: D2-40, 18H5, MS-1, P2-0
NZ-1, NZ-1.2, NZ-1.3, NC-08, YM-1
LpMab-3, -7, -9, -10, -12, -13, -17, -19, -21
- ・がん特異的抗体(CasMab): **LpMab-2, -23**

図1 ポドプラニンによる血小板凝集

ポドプラニンは血小板上のCLEC-2と結合し、血小板凝集やがん転移を引き起こす。NZ-1抗体はポドプラニンとCLEC-2の結合を阻害し、血小板凝集やがん転移を阻害するが、正常組織には反応するため、抗体医薬としては利用できない。一方、がん特異的抗体(CasMab)であるLpMab-2やLpMab-23はがん細胞のみに反応するため、副作用のない抗体医薬品の候補である。

がん細胞を狙う場合、どんなに抗体を改変しても、あるいは、どんなに強力な抗がん剤付加や免疫細胞誘導を行ったとしても、がん細胞に特異的な抗体でなければ、常に正常組織への毒性が懸念される。一方、がん細胞のみに高発現している分子は限られており、そのような標的分子はもはや枯渇したと言われて久しい。本稿では、がんだけでなく正常組織にも発現するポドプラニンにおいて、その違いが糖鎖にあることを見出すまでの経緯と、その過程で確立したがん特異的抗体作製法について紹介する。

1 がん細胞に高発現するポドプラニンの発見

① がん細胞による血小板凝集と転移

多くの研究により、がん細胞による血小板凝集と血行性転移の相関が報告されている²⁾³⁾。がん細胞は血管に侵入すると、宿主の免疫系による攻撃を受け、また

血流の物理的衝撃により即座に破壊される。しかし、がん細胞が血小板凝集を引き起こすことにより、これらの過程から守られる。血小板凝集はがん細胞の血管内皮細胞への接着を促し、さらに血小板は増殖因子を放出することにより、がん細胞の局所的な増殖を引き起こす。がん細胞と血小板の凝集塊が毛細血管に詰まることも、血行性転移を促進する。われわれは2003年、がん細胞に発現している血小板凝集因子ポドプラニン(podoplanin/PDPN/Aggrus)を報告した(図1)⁴⁾⁵⁾。

② ポドプラニンの機能部位解析

欧州の研究グループはすでに、腎糸球体のポドサイト(たこ足細胞)で本分子を発見し、さらにリンパ管内皮細胞に特異的に発現していることを報告していた⁶⁾⁷⁾。ポドプラニンはC末端に膜貫通部位を有したI型膜貫通タンパク質である(図1)。ヒトポドプラニンはマウスポドプラニンとホモロジーが低いにもかかわらず、マウスの血小板を凝集し、逆に、マウスポドプラニン

はヒトの血小板を凝集する⁴⁾。そこで、マウスポドプラニンに対する中和抗体(クローン8F11)のエピトープ解析や、詳細な変異実験を実施し、ポドプラニンのEDxxVTPGという共通配列(PLAGドメイン)を発見した。現在までに、PLAG1からPLAG4まで報告されている(図1)⁸⁾。さらに、PLAGドメイン中のスレオニン(Thr)がポドプラニンによる血小板凝集の活性中心であり、種を超えて保存されていることがわかった。

③ ポドプラニンの糖鎖構造解析

ポドプラニンはその分子量の約半分がO型糖鎖(ヒトポドプラニンにはN型糖鎖なし)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た⁹⁾。われわれは、CHO細胞から作製された糖鎖合成不全株(Lec1, Lec2, Lec8; ATCCから入手)を用いることにより、PLAGドメインのThr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説明した¹⁰⁾。次に、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、ポドプラニンには四糖構造(NeuAc(α -2,3)Gal(β -1,3)[NeuAc(α -2,6)]GalNAc(α -1)-O-Thr)が付加されていた¹¹⁾。さらに、PLAGドメインを含む糖ペプチド(Ala23-Glu57)には、四糖構造がThr52のみに付加されており、Thr52の四糖構造が血小板凝集の活性中心であることがわかった。

近年われわれは、CRISPR-Cas9を用いたゲノム編集技術により種々の糖鎖合成不全株を作製した¹²⁾。これらの細胞株を活用することにより、ポドプラニンのような糖タンパク質の機能解析が行えるだけでなく、抗体のエピトープ解析も可能となった。東北大学で樹立した糖鎖合成不全株については、AMEDプロジェクトの支援¹³⁾として無償譲渡しており、ご興味のある方は細胞バンク¹⁴⁾を参照していただきたい。

このPLAGドメインに付加された四糖構造ががん細胞特異的であれば、PLAGドメイン+四糖構造が理想的な抗体医薬の標的となるはずであった。

④ PLAGドメインの糖鎖はがん特異的か？

われわれは2007年、世界に先がけてポドプラニンとそのレセプターであるCLEC-2の相互作用を報告した(図1)¹⁵⁾¹⁶⁾。この発見が、ポドプラニンの正常組織における機能解析のきっかけとなった。その後、ポドプラニンのPLAGドメイン+四糖構造が、正常のリン

パ管による血小板凝集に必須であり、リンパ管の発生に重要であることが報告された¹⁷⁾。さらに、さまざまな免疫組織の機能において、PLAGドメインによる血小板凝集能が必要不可欠であることが証明された^{18)~21)}。結論として、PLAGドメインの糖鎖はがん特異的ではなく、正常組織でも重要であることが明らかとなった。

2 ポドプラニンに対するモノクローナル抗体の開発

① ポドプラニンの機能解析から生まれたモノクローナル抗体NZ-1

これまでの詳細な機能解析の結果、がん細胞に高発現したポドプラニンによる血小板凝集を抑制する抗体を作製すれば、ポドプラニンによるがん転移を抑制できるという治療戦略が考えられた。さらに、ポドプラニンは、悪性脳腫瘍²²⁾、肺扁平上皮がん²³⁾、悪性中皮腫²⁴⁾、精巣腫瘍²⁵⁾などに高発現している。ポドプラニンが高発現しているがんは、どれも有効な治療法が見つかっていないものばかりであり、ポドプラニンに対する抗体医薬開発はとても重要な課題であった。

われわれは2006年に、ヒトポドプラニンに感度・特異度の高いモノクローナル抗体(クローンNZ-1)を開発した²⁶⁾。NZ-1は、感度・特異度が高いだけでなく、ポドプラニンによる血小板凝集やがん転移を有意に抑制した。NZ-1をヒトキメラ型抗体に改変し、マウス移植片モデルを用いた抗腫瘍効果や、カニクイザルを用いた安全性試験を次々に実施し、抗体医薬開発は順調であるかに思えた²⁷⁾。

② 抗体医薬としてのモノクローナル抗体開発の現実

ポドプラニンはリンパ管内皮細胞、I型肺胞上皮細胞、腎ポドサイト、皮膚基底層など、複数の正常細胞に高発現している²⁸⁾。製薬企業からのアドバイスもあり、カニクイザルを用いた安全性試験を実施すれば、この問題は解決できると考えていた。実際、NZ-1のヒトキメラ型抗体(NZ-12)について、20 mg/kgの単回投与や10 mg/kgの4回投与を行っても、全く毒性などは観察されなかった。さらに、NZ-12の抗腫瘍効果や抗転移能も確認できたが、抗体医薬としての開発を断念しなければならない現実に直面した。

抗体医薬の開発には多額の予算がかかるため、アカデミア単独では不可能であり、製薬企業との共同開発が必須である。抗体医薬開発の最終目標を、基礎研究ではなく、患者を救う医薬品開発と設定した場合、製薬企業のお墨付きをいただかなければ、アカデミアでの研究開発を継続しても意味がない。残念ながら、製薬企業の立場からすると、NZ-1のように正常組織に強く反応し、大きな副作用が懸念されるモノクローナル抗体は、医薬品としての開発ができないと判断されてしまったのである。世界中のあらゆる製薬企業に相談したが、同じ意見であった。もっとも、前述のカニクイザルを用いた毒性試験については、製薬企業からのアドバイスで行ったのだが、毒性がなければその製薬企業との共同開発になるということではなかったようである。

実際、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、分子の機能解析をもとにしたモノクローナル抗体の開発には限界があった。もちろん、研究用試薬や診断薬の場合、話は別である。そこでわれわれは、独自の方法でがん特異的抗体を開発することに舵をきることにした。

3 ポドプラニンに対するがん特異的抗体の開発

① ポドプラニンにはがん細胞型や正常細胞型があるのか？

次に取り組んだのが、がん細胞と正常細胞の両方に発現しているポドプラニンには何らかの差があるのか？という疑問である。これまでの解析結果から、がん細胞と正常細胞のポドプラニンのアミノ酸配列は100%一致しており、1アミノ酸変異も検出されなかった。さらに調べたのは、翻訳後修飾であり、特に糖鎖修飾である。ヒトのポドプラニンはムチン型タンパク質であり、O型糖鎖が多数付加されている。それぞれのO型糖鎖を、レクチンマイクロアレイや質量分析計で解析をくり返したが、全く差を検出することができなかった。“おそらく”差があったとしても、糖鎖付加の不均一性から、レクチンマイクロアレイの特異度や質量分析計の感度では、がんと正常の差としては検出できな

かったものと考えられる。“おそらく”と記載したのは、その後、ポドプラニンのがん細胞型と正常細胞型を見分けるモノクローナル抗体の作製に成功し、実際のがん細胞だけに付加されている糖鎖が存在することを見事に証明したからである²⁹⁾。

近年、タンパク質上の糖鎖を狙い、効率よく診断・治療薬を創出するための糖鎖利用技術の開発は急速に進んでいる³⁰⁾。新規の糖鎖標的を見つけるため、これらの最新の糖鎖利用技術に大きな期待が寄せられている。次項からがん特異的な糖鎖の証明に至るまでの経緯を紹介する。

② 逆境のなかで模索したがん特異的抗体の可能性

常法に従えば、がん特異的抗体を作製するためには、がん細胞と正常細胞に発現している同一分子の差を検出し、その差を狙うであろう。例えばEGFRの場合、悪性脳腫瘍においてはEGFRのバリエーションが欠失変異体として存在し、がん特異的バリエーション(EGFRvIII)として知られている³¹⁾。一方、ポドプラニンの場合、アミノ酸配列が全く同一であるため、糖鎖付加やリン酸化などの翻訳後修飾を狙う必要がある。質量分析計などの最新機器を駆使しても、がんと正常の差を見つけることができなかったため、“がん細胞型ポドプラニンが存在する”という仮説を立て、とにかく抗体を先につくってから、がん特異的糖鎖付加を証明するという戦略を考えた。しかしながら、そのような無謀な戦略は当初は全く認めてもらえず、なかなかプロジェクトとして実施できない(つまり研究費が獲得できない)期間が続いた。逆に、どんな研究室でも実施可能な、すなわち、予算もかからず特別な機器も必要ない方法を考え出すよい機会となった。

③ がん特異的抗体のスクリーニング法の確立

まず、さまざまながん細胞株の糖鎖遺伝子(糖転移酵素やトランスポーター)を、リアルタイムPCRにより定量し、プロファイリングを行った²⁹⁾。各種がん細胞株と患者由来がん組織の糖鎖遺伝子プロファイリングを詳細に比較検討した結果、LN229という脳腫瘍細胞株が、ポドプラニンの発現に適していることを見出した。すなわち、LN229にポドプラニンを発現すると、正常細胞では付加されない糖鎖が付加されることがわかった。さらに、トランスフェクションによる導入効

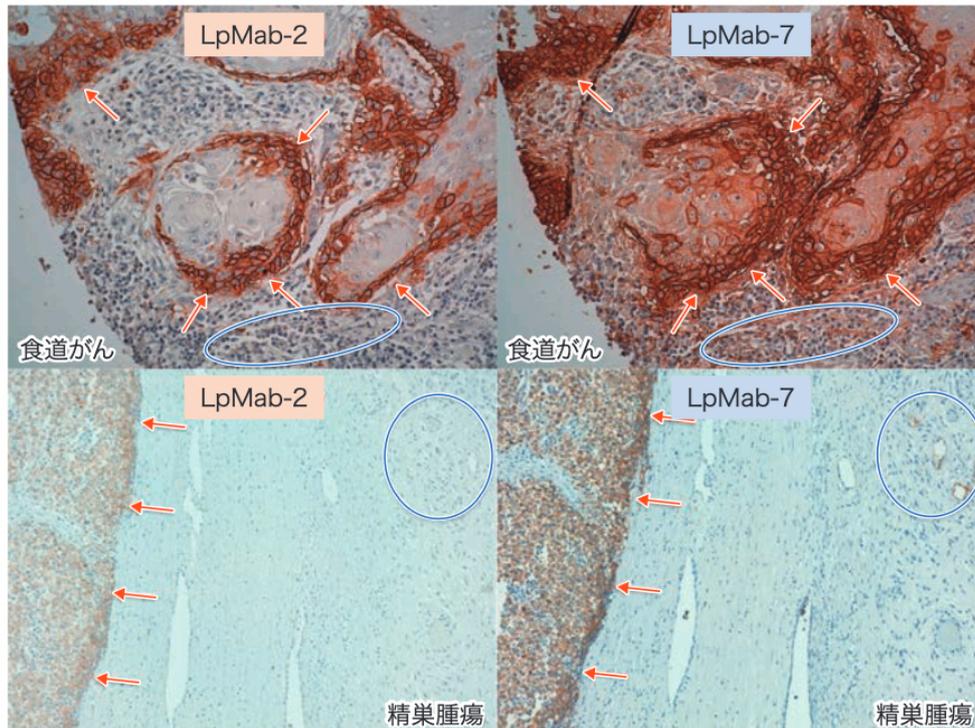


図2 がん特異的抗体の開発

食道がんと精巣腫瘍に対する免疫組織染色において、LpMab-2（左上図、左下図）とLpMab-7（右上図、右下図）は、ともに、がん細胞に対して反応性を示す（赤矢印）。一方、LpMab-2は正常組織には反応しないのに対し、LpMab-7は正常組織にも反応性を示す（青丸の中）。このように、同じ配列のタンパク質ががん細胞と正常細胞の両方に発現している場合は、がん特異的抗体はがん細胞のみを攻撃できる。

率が高いことや、細胞の増殖能が高いことなども、細胞の選択として重要な条件であった。

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、LN229/hPDPNに高い反応性を示す抗体を複数樹立した。さらに、ポドプラニンを内在性に高発現するがん細胞株（脳腫瘍細胞株LN319や肺癌細胞株PC-10）と、正常細胞株（リンパ管内皮細胞や腎上皮細胞HEK-293T）との差をフローサイトメトリーで検出した。また、ポドプラニンを高発現するがん細胞と正常細胞（リンパ管内皮細胞など）の両方が一つの切片に含まれているがん組織切片に対し、免疫組織染色を実施した。これらの複数のスクリーニングを用いることが、がん特異的抗体を樹立するための標準の方法となった。

④ ポドプラニンに対するがん特異的抗体の樹立

前述の方法論を用いることにより、ポドプラニンに対するがん特異的抗体（クローンLpMab-2²⁹）やクロー

ンLpMab-23³²)の樹立に成功した。フローサイトメトリーでがん細胞株と正常細胞株の両方に高反応性のクローンLpMab-7は、免疫組織染色においてもがん細胞と正常細胞の両方に高い反応性を示した（図2）。すなわち、LpMab-7はがん細胞型ポドプラニンと正常細胞型ポドプラニンを見分けることはできず、これまでの抗ポドプラニン抗体の特徴である（図1）。一方、フローサイトメトリーでがん特異性を示したLpMab-2は、免疫組織染色においても、ポドプラニンを高発現するがん細胞には反応したが、ポドプラニンを高発現する正常細胞には反応しなかった（図2）。がん細胞と正常細胞に、全く同じアミノ酸配列のポドプラニンが高発現していても、がん細胞型ポドプラニンを特異的に検出することに世界ではじめて成功した。われわれは、このがん特異的抗体を作製する技術を cancer-specific mAb (CasMab[®]) 法と命名した。この成功をきっかけとして、ポドプラニン以外にも、複数の膜タンパ

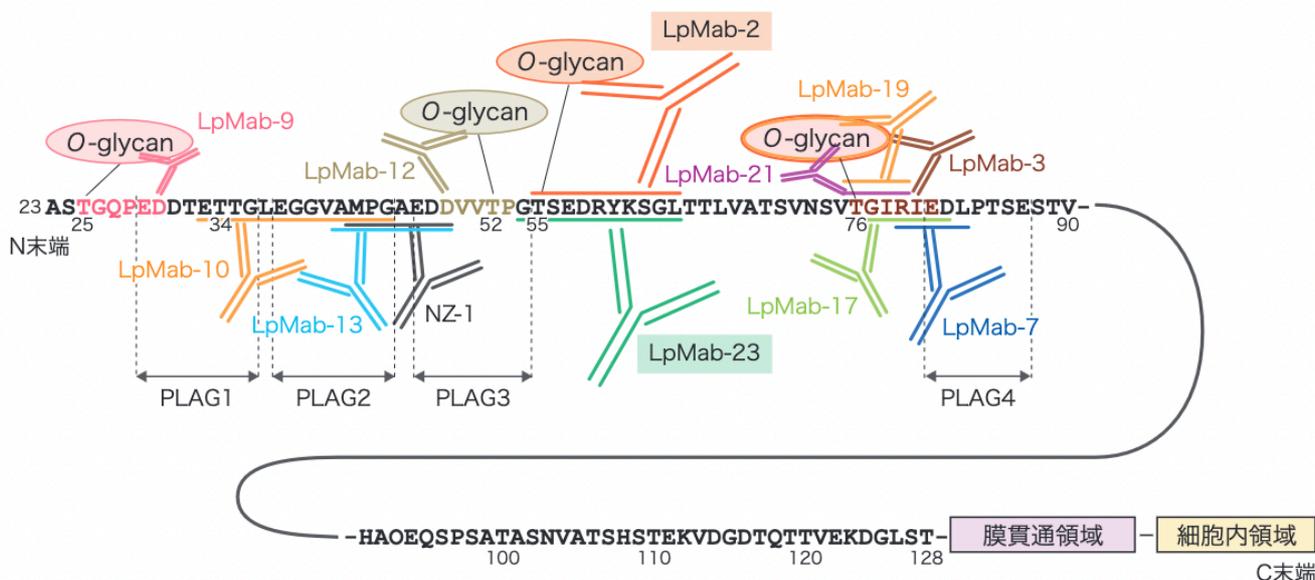


図3 がん特異的抗体のエピトープ解析

LpMab-2とLpMab-23は、O型糖鎖が付加すると予想されるThr55/Ser56を含む糖ペプチドをエピトープにもつ。その他の抗PDPN抗体（NZ-1, LpMab-3, LpMab-7, LpMab-9, LpMab-10, LpMab-12, LpMab-13, LpMab-17, LpMab-19, LpMab-21）のエピトープも示す。

ク質に対してがん特異的抗体の作製に成功している。

⑤ LpMab-2/-23のエピトープ解析

がん細胞特異性を示すLpMab-2/-23はどのようなエピトープを認識するのか、ということが次の興味となった。常法にしたがい、ポドプラニンの欠失変異体や点変異体を複数作製し、エピトープマッピングを行った。その結果、LpMab-2とLpMab-23の両方ともに、O型糖鎖が付加すると予想されるThr55/Ser56を含む糖ペプチドをエピトープにもつことがわかった(図3)²⁹⁾。すなわち、Thr55/Ser56に付加するO型糖鎖が、ポドプラニンのがん特異的糖鎖ではないかということが示唆された。一方、① LpMab-2/LpMab-23が実際にがん特異的糖鎖をエピトープの一部とするのか、あるいは、② がん特異的糖鎖がThr55/Ser56に付加することで糖ペプチドの立体構造が変化し、その構造変化を特異的に認識しているのか、のどちらなのかは決着がついておらず、今後のさらなる詳細な解析が必要である。

われわれは最近、Thr55/Ser56以外にも、ポドプラニンのがん特異的糖鎖付加を複数発見している(未発表)。がん細胞への糖鎖付加には不均一性があり、糖鎖や糖ペプチドを標的としても、十分な効果が得られな

いのではないかという意見も聞かれる。一方、1つの分子上の複数のがん特異的糖鎖付加を標的とすることにより、これらの問題を解決できるとわれわれは考えている。

⑥ LpMab-2/-23による抗腫瘍効果の検証

LpMab-2/-23については、即座にヒトキメラ型抗体に改変し、*in vitro*での抗体依存性細胞障害活性(ADCC)/補体依存性細胞障害活性(CDC)の評価や、マウス移植片モデルを用いた抗腫瘍効果の確認を行った³³⁾³⁴⁾。その結果、ヒトキメラ型LpMab-2/-23により、有意に抗腫瘍効果を発揮することがわかった。また、カニクイザルを用いた安全性試験においては、ヒトキメラ型LpMab-23による異常は全く観察されなかった。これらの検討により、ポドプラニンに対するがん特異的抗体は、正常組織には全く反応せず、がん細胞のみを攻撃する理想的ながん特異性をもつ抗体であることが証明された。この抗体を用いた臨床開発が次の重要なステップとなる。

⑦ LpMab-23の診断薬としての可能性

一方、口腔がんの臨床症例を用いた検討では、LpMab-23はがん細胞のみ反応性を示し、リンパ管などの正

常細胞には反応しなかった^{32) 35) 36)}。さらに、LpMab-23による染色結果は、口腔がんの再発の予測因子として有用であることが示された³⁶⁾。このように、LpMab-23は、診断薬としての可能性も示された。

おわりに

抗体作製法を見渡してみると、抗原の作製法、免疫動物の選別、動物への免疫法、アジュバントの選択、細胞融合法、シングルセルクローニング法、抗体遺伝子クローニング法など、種々の最先端の技術の組み合わせにより、数えきれない抗体作製法が報告されてきた。さらに、低分子化抗体や二重特異性抗体など、あらゆるフォーマットの抗体が開発され、もはや抗体と言えば、通常のIgGという時代ではない。さらに、ADCやCAR-Tの技術だけを見ても、世界の多くの企業が新規開発にしのぎを削っている。一方、がん細胞を狙う際に忘れてはいけないのが、“がん特異性”である。本稿で紹介した“革新的”がん特異的抗体は、じつは、ごく平凡な方法の組み合わせによって作製されたものであり、抗体作製の経験のある研究者であれば、誰でも実施可能である。それにもかかわらず、どこでも誰でも簡単に作製できるわけでもない“ノウハウ”がそこには存在するとわれわれは考えている。

革新的がん特異的抗体作製に必要なことは、病理学的観点から分子を俯瞰し、抗原作製からスクリーニングに至るすべてのステップに細かい工夫を凝らすことである。必ずしも、派手な新規技術は必要なく、古典的な技術を大切にすることで、新たな発見が生まれてくる。こうして作製したがん特異的抗体、すなわちCasMab[®]は、さまざまな新規技術と結びつくことにより、がん患者のQOLを重視した真の革新的抗体医薬へ繋がると信じている。

企業とアカデミアとの連携、すなわち“産学連携”の必要性が言われるようになって久しい。前述した通り、アカデミア単独での医薬品開発は不可能である。アカデミアで開発したシーズが企業での開発になかなかつながらないということは、“死の谷”という言葉でも表現される。“死の谷”を乗り越えるために、どのように“橋渡し”をするかという議論が多くなされてい

るが、果たしてその方向性でよいのだろうか？

現在われわれは、“死の谷”を“橋渡し”するのではなく、企業とアカデミアが“融合”する研究、すなわち“産学融合”のスタイルを実施している。アカデミアで開発した技術やシーズを企業に一方的に紹介するのではなく、最初から企業のニーズ、もっと言うと医療（患者さん）のニーズ（叫び）に対して研究や開発を実施するというスタイルである。理論を語るのは簡単であるが、これを実際に実施するためには、企業や現場の声にしっかりと耳を傾けなければならない。試行錯誤は続くが、是非、アカデミア発の抗体医薬をめざしていきたいと考えている。

文献

- 1) 「モノクローナル抗体」(谷口 克/編), 実験医学増刊 Vol.6 No.10, 羊土社, 1988
- 2) Watanabe M, et al : Cancer Res, 48 : 6411-6416, 1988
- 3) Sugimoto Y, et al : Cancer Res, 51 : 921-925, 1991
- 4) Kato Y, et al : J Biol Chem, 278 : 51599-51605, 2003
- 5) 藤田直也, 他 : 実験医学, 23 : 353-358, 2005
- 6) Breiteneder-Geleff S, et al : Am J Pathol, 151 : 1141-1152, 1997
- 7) Retzbach EP, et al : Oral Oncol, 78 : 126-136, 2018
- 8) Sekiguchi T, et al : Oncotarget, 7 : 3934-3946, 2016
- 9) Toyoshima M, et al : Cancer Res, 55 : 767-773, 1995
- 10) Kaneko M, et al : J Biol Chem, 279 : 38838-38843, 2004
- 11) Kaneko MK, et al : FEBS Lett, 581 : 331-336, 2007
- 12) Kaneko MK, et al : Cancer Med, 6 : 382-396, 2017
- 13) 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (<https://www.binds.jp/>)
- 14) 東北大学・加藤研究室・細胞バンク (http://www.med-tohoku-antibody.com/topics/001_paper_cell.htm)
- 15) Suzuki-Inoue K, et al : J Biol Chem, 282 : 25993-26001, 2007
- 16) Kato Y, et al : Cancer Sci, 99 : 54-61, 2008
- 17) Bertozzi CC, et al : Blood, 116 : 661-670, 2010
- 18) Acton SE, et al : Immunity, 37 : 276-289, 2012
- 19) Acton SE, et al : Nature, 514 : 498-502, 2014
- 20) Astarita JL, et al : Nat Immunol, 16 : 75-84, 2015
- 21) Herzog BH, et al : Nature, 502 : 105-109, 2013
- 22) Mishima K, et al : Acta Neuropathol, 111 : 483-488, 2006
- 23) Kato Y, et al : Tumour Biol, 26 : 195-200, 2005
- 24) Abe S, et al : J Immunol, 190 : 6239-6249, 2013
- 25) Kato Y, et al : Oncogene, 23 : 8552-8556, 2004
- 26) Kato Y, et al : Biochem Biophys Res Commun, 349 : 1301-1307, 2006
- 27) Abe S, et al : Cancer Sci, 107 : 1198-1205, 2016
- 28) Breiteneder-Geleff S, et al : Am J Pathol, 154 : 385-

394, 1999

-) Kato Y & Kaneko MK : Sci Rep, 4 : 5924, 2014
-) 「糖鎖がついにわかる！狙える！」(植田幸嗣, 久野 敦/編), 実験医学 Vol.35 No.9, 羊土社, 2017
-) Lorimer IA, et al : Clin Cancer Res, 1 : 859-864, 1995
-) Yamada S, et al : Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36 : 72-76, 2017
-) Kaneko MK, et al : Cancer Med, 6 : 768-777, 2017
-) Kaneko MK, et al : Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36 : 104-112, 2017
-) Retzbach EP, et al : Oral Oncology, 78 : 126-136, 2018
-) Miyazaki A, et al : Oncotarget, 9 : 21156-21165, 2018

Profile

筆頭著者プロフィール

加藤幸成：博士（医学），博士（薬学），医師，薬剤師。1995年，東京大学薬学部卒業，'97年，東京大学大学院薬学系研究科修士課程卒業後，協和発酵工業株式会社（現在の協和発酵キリン株式会社）に入社。'99年，山形大学医学部医学科に入学し，在学中の2004年，東京大学大学院薬学系研究科で博士（薬学）を取得。'05年，山形大学医学部卒業，2006年，学術振興会特別研究員（PD），'08年4月，M.D. Anderson Cancer Center post-doctoral fellow，同年9月，Duke University Medical Center Senior Research Associate。'10年，山形大学医学部准教授，'12年，東北大学大学院医学系研究科地域イノベーション分野教授。'15年，山形大学医学系研究科にて博士学）を取得。'17年，東北大学未来科学技術共同研究センター教授，同・大学院医学系研究科抗体創薬研究分野教授（兼任同・大学院医学系研究科抗体創薬共同研究講座教授（兼任）。

