

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03357

研究課題名(和文)抗体薬物複合体における糖鎖構造の役割の解明と高機能化

研究課題名(英文) Investigation on relationship between glycan structure and antibody-drug conjugate function

研究代表者

眞鍋 史乃 (Manabe, Shino)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：60300901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：抗体を化学修飾することによりその機能強化を行うことができる。その代表的なものが抗体・薬物複合体(antibody drug conjugate: ADC)である。ADCの効果の最大化を行うために均一ADCの作製法の開発が求められる。糖鎖を介した均一ADCの作製と評価、有機合成により合成した糖鎖を用いて糖鎖構造を変化させた均一ADCを作製し、糖鎖構造がADC機能に及ぼす影響を評価した。さらに糖鎖連結均一ADCがADCCも制御できることをFc R11aカラムクロマトグラフィーにより明らかにした。ADC作製の手法を線放出核種²¹¹At付加抗体の作製に拡大した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ADCやradioimmunotherapyは、強化抗体として、医薬開発からも注目されている。抗体の糖鎖構造を均一化する手法をADCに展開した点で、糖鎖構造とADCの相関に得られるもので、独自性が高いものである。さらに線医療に向けての初期的検討において、²¹¹Atにより水の放射能分解で生じるROSによる抗体の損傷がアスコルビン酸ナトリウム添加により防ぐことができることを明らかにした。本知見は、幅広く線製剤開発において役立つものであると考える。

研究成果の概要(英文)：Chemically functionalized IgGs can enhance their functions. Antibody-drug conjugates (ADCs) and radioimmunotherapy are representative chemically functionalized IgGs. To maximize the effect of ADCs, methodology of homogeneous ADCs preparation is required. We prepared glycan-linked homogeneous ADCs with different glycan structures. Various glycans were synthesized by organic synthesis. In addition, ²¹¹At emitting radionuclide was conjugated to IgGs. Addition of sodium ascorbate prevents damage to antibodies caused by ROS, produced by the radiolysis of water.

研究分野：複合糖質化学

キーワード：抗体 糖鎖 抗体薬物複合体 Fc R

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗体を化学修飾することによりその機能強化を行うことができる。その代表的なものが抗体・薬物複合体 (antibody drug conjugate: ADC) である。研究開始当初は3例程度のADCが臨床応用されていたが、研究終了時点では、世界的に10を超えるADCが承認されるに至り、研究開始時点から現時点でも80を超えるADCがパイプライン上にある。ADCは、抗体に毒性の高い低分子化合物をリンカーを介して結合させたものである。より効果的なADCを作製するには、抗体、低分子化合物の選択の他、それらをいかに結合させ、放出させるかについてのリンカーテクノロジーが重要である。

これまでのADCは、抗体のLysやCysを介して低分子化合物を結合させるのが通例である。これらの手法では1抗体あたりの結合薬物数や位置の制御ができないため、膨大な数の“ADCs”が生成してしまう。結合薬物数や低分子化合物の結合位置が異なると安定性や体内動態が異なるため、薬効や副作用が異なることが知られている。また、作製時の再現性も担保されない。研究開始当時から現在に至るまで、ADCの効果の最大化のために均一ADCの作製法の開発が求められている。

一方、Fcドメインに存在するN-結合型糖鎖は、抗体依存性細胞傷害 (antibody dependent cellular cytotoxicity: ADCC) 活性など抗体エフェクター機能に大きく寄与することが知られている。N-結合型糖鎖は、その生合成経路から微細構造が少しずつ異なる非常に多様な化合物群として存在するために、単一の糖鎖を持つ抗体を単離することができない。したがってN-結合型糖鎖の構造と抗体エフェクター機能の明確な構造活性相関は明らかではない。糖鎖が抗体に及ぼす影響を明らかにするために糖鎖均一抗体の作製が均一構造ADCの作製が継続的に求められている。糖鎖構造と抗体機能の相関が明らかになれば、それをもとにして糖鎖構造を変化させることにより抗体の体内動態を変化させたり、エフェクター機能を変化させたりすることが可能であると考えられる。

α 線は線エネルギー付与が著しく大きい一方、その飛程距離は細胞2~3個程度と非常に短いため、適切なデリバリーが必要である。日本国内でも α 線の医療応用が期待され、 α 線放出各種である ^{211}At の複数の製造拠点が整備されつつある。ADC作製を拡張し、低分子化合物の代わりにラジオアイソトープ (RI) を付加したradioimmunotherapy (RIT) 作製を展開することは意義深いと考えられた。

2. 研究の目的

糖鎖の不均一性を解消するために、抗体糖鎖を均一化する糖鎖リモデリング法が開発されている。これは i) 還元末端のN-アセチルグルコサミンを残して元来の糖鎖をendo- β -N-acetylglucosaminidase (ENGase) で切断し、ii) 均一構造を持つ糖オキサゾリンを供与体とし、改変ENGaseを付加する。この過程により、糖鎖均一抗体が作製できる。本抗体糖鎖リモデリング法を改良すれば、糖鎖構造を制御しつつ均一構造ADCの作製を行うことができる。

ADCに汎用されるmonomethyl auristatin Eをpayloadに使用した糖鎖連結ADCの作製を行っていたが、他のpayloadを用いたADCについても作製し、*in vitro*, *in vivo*も含めての評価を行い、応用性を検証し、糖鎖連結型均一ADCの優位性を示す。

さらに糖鎖構造がADCに及ぼす影響を明らかにするために糖鎖構造を系統的に変化させた均一抗体ADCを作製し、比較評価を行う。鶏卵から単離できるヒト型糖鎖を糖加水分解酵素により順次加水分解して得られる糖鎖は数多くのヒドロキシ基を持つ。それらのヒドロキシ基を区別して、生物直交反応を行う官能基を付加することはできないので、有機合成による糖鎖合成が必要となる。薬物結合位置を変化させた糖鎖を有機合成化学により作製し、それぞれを糖鎖リモデリング法により抗体に結合させることにより、低分子化合物結合位置を変化させたADCを作製する。

あわせて、 α 線を放出する ^{211}At の抗体への付加手法の開発、および、*in vivo*評価を行う。ことを目的とする。

3. 研究の方法

胃がん、乳がんにおいて広く臨床応用されているトラスツズマブの不均一糖鎖をN-アセチルグルコサミンを残してENGaseにより切断する。卵黄から単離できるヒト型糖鎖のN-アセチルノイラミン酸カルボキシル基に生物直交反応が可能であるアジド基を付加し、改変ENGaseの基質となるオキサゾリン化を行う。改変ENGaseは、ENGaseの加水分解能力を抑えた一方、糖転移能力は保持している。改変ENGaseとアジド基付加糖鎖オキサゾリンを用いて、糖鎖切断トラスツズマブに糖鎖付加を行い、糖鎖にアジド基が結合したトラスツズマブを作製する。アジド基とひずんだアルキンとの間の生体直交性反応により、糖鎖末端に1抗体あたり4つの低分子を付加した均一ADCが作製される (図1)。

N-結合型糖鎖を構成する単糖グルコサミン、マンノース、ガラクトースをそれぞれ適切に保護する。1,2-*trans* グリコシド合成の場合には、2位ヒドロキシ基はアシル基により保護し、2位アミノ基はフタルイミド基により保護する。一時的保護基はアシル基、合成最終過程で除去する保護基は、ベンジル基を選択する。 β -マンノシドは、マンノースのアノマー効果が大きいことと、1,2-*cis* グリコシドのため、構築が難しいが、4,6位水酸基をベンジリデン保護した Crich 法により合成する(図2)。グリコシル化反応の繰り返し、一時的保護基の除去を行い、糖鎖を伸長する。薬物を結合するための官能基として、生物直交性反応を行うことができるアジド基の付加のため、かつ、保護基としてアリル基を使用する。アリル基二重結合を酸化開裂することにより、糖のヒドロキシ基と異なる反応性を持つカルボキシル基やアミノ基に変換する。アリル基の酸化開裂とその後の官能基変換について、種々検討を行い、アリル基二重結合のオゾン分解による酸化開裂の後、 NaBH_4 による還元を経る官能基変換後、アジド基とする(図3)。アジド基はのちの糖鎖伸長において変換を受けない。還元末端3糖を共通骨格に対して、順次薬物付加官能基を持つ糖ユニットを用いて糖鎖伸長を行う。糖鎖伸長後、フタルイミド基のアセトアミド基への変換、アシル基の除去を行い、ベンジル基を除去する。複数のヒドロキシ基ベンジル保護基の除去については、酢酸-水系を溶媒とすることで速やかにベンジル基が除去されることをみいだしている。アジド基は本過程で同時にアミノ基に変換されるので、アミノ基を介して、アジド基を導入する。

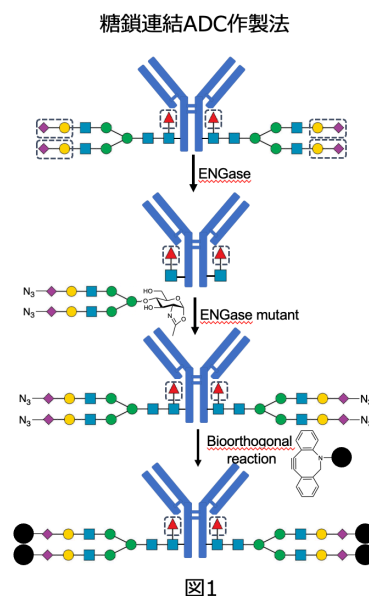


図1

共通還元末端共通3糖の合成

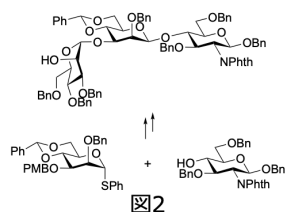


図2

各単糖でのアジド基導入

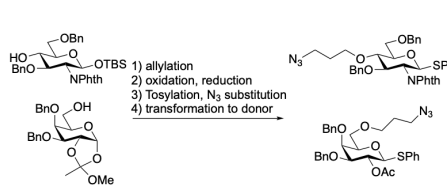


図3

トラスツズマブのジスルフィド結合を還元開裂し、芳香族スズ化合物を Cys の SH 基を介して結合する。NCS で活性化した ^{211}At を用いて $^{211}\text{At-Sn}$ 交換反応による ^{211}At のトラスツズマブへの付加、その後の分子ふるいカラムクロマトグラフィー精製により、 ^{211}At 付加トラスツズマブを得る。得られた ^{211}At 付加トラスツズマブの評価を *in vitro*, *in vivo* にて行う。

4. 研究成果

上記の手法により MMAE および、カンプトテシン誘導体をもつ糖鎖連結均一 ADC を作製した。構造均一性については、各反応後の質量分析により確認した。作製した ADC は、*in vitro* のみならず、*in vivo* においても顕著な抗腫瘍効果を示した。糖鎖連結 ADC の優位性を示した。

糖鎖について薬物連結位置が異なる 8 種の ADC を作製した(図4)。構造均一性は、各反応後の質量分析により確認した。現在、*in vitro*, *in vivo* においての評価中である。

Fc γ RIIIa アフィニティーカラムクロマトグラフィーが ADCC 活性を測定できるもの、すなわち、ADCC 活性に影響を及ぼす糖鎖構造を反映できるものとして開発された。Fc γ RIIIa アフィニティーカラムクロマトグラフィーでは、抗体から糖鎖を切り出すことなく、糖鎖構造を推測できる。通常の複数の治療用抗体では糖鎖の不均一性のため、Fc γ RIIIa アフィニティーカラムクロマトグラフィーにおいて3本のピークを与えた(図5)。これは、厳密に品質管理された臨床応用抗体でも異なる ADCC 活性を持つ抗体の集合体であることを示すものである。フコース欠損抗体は Fc γ RIIIa アフィニティーカラムクロマトグラフィーでの保持時間が長く、高 ADCC 活性を持つことと相関がとれた。一方で、本課題で作製した糖鎖均一抗体は、1本のピークを与えた。すなわち、糖鎖改変により ADCC 活性を制御できることを示した。糖鎖長が長くなると Fc γ RIIIa アフィニティーカラムクロマト

アジド付きオリゴ糖構造の一例

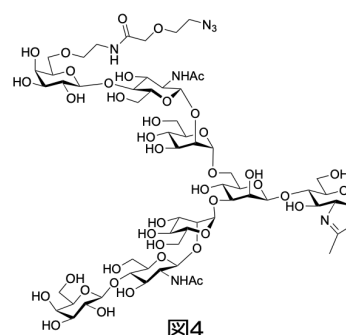


図4

グラフィーにおいての保持時間が長くなることも明らかにした。古典的な Lys, および Cys 連結 ADC は、FcγRIIIa アフィニティーカラムクロマトグラフィーにおいて複数のピークを与え、作製バッチによってもクロマトグラムが異なった。これに対し、糖鎖連結均一型 ADC は一つのピークを与えた。すなわち、糖鎖連結 ADC は、ADCC 活性も制御できる点でも優位性をもつことを明らかにした。光免疫療法など潜在的には ADCC 制御が必要な化学修飾抗体についての作製戦略の方向性の一つを示すものである。

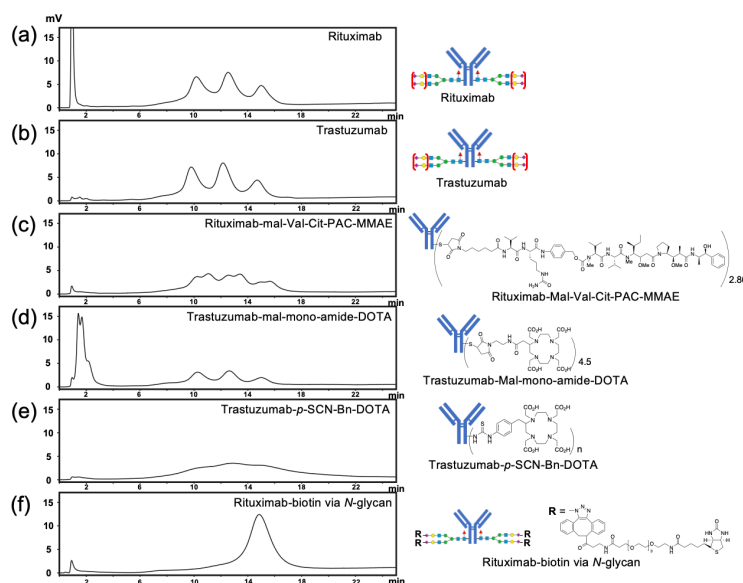


図5

トラスツズマブのジスルフィド結合を還元開裂し、芳香族スズ化合物を Cys の SH 基を介して結合した。NCS で活性化した ^{211}At を用いて $^{211}\text{At-Sn}$ 交換反応による ^{211}At のトラスツズマブへの付加、その後の分子ふるいカラムクロマトグラフィー精製により、放射能画分と抗体画分が一致しており、 ^{211}At 付加トラスツズマブを得た。しかし、精製した ^{211}At 付加抗体は、SDS-PAGE 上で経時的な分解が確認された。これは、 ^{211}At から放出された α 線による水の放射能分解によって発生した活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) が ^{211}At トラスツズマブを破壊したものである。 ^{211}At を溶解した緩衝液中での ROS の生成は、ルミノール反応により確認した。 ^{211}At 溶解緩衝液に $6 \times 10^{-2} \text{ mg/mL}$ 以上アスコルビン酸ナトリウム(SA)が存在すると ROS が消失した。SDS-PAGE でも $6 \times 10^{-2} \text{ mg/mL}$ 以上の SA 濃度下では、 ^{211}At 付加トラスツズマブが安定に保たれることを明らかにした。同様の現象は、他の IgG でも観測された。

作製した ^{211}At は、*in vitro* での高 HER2 発現細胞 SK-BR3 及び OE-19 に対して結合力は保持され、WST-8 アッセイにおいて殺細胞活性を示した。低 HER2 発現細胞 MCF-7 に対しては殺細胞活性を示さなかった。ROS 除去のための還元剤としては、システインは SA よりもやや弱い ROS 除去能力を持つが、ヒドロサルファイトナトリウムやマルトースは非常に弱い ROS 除去能力であった。*In vivo* においての ^{211}At 付加トラスツズマブの動態は、 ^{211}At からの特性 X 線により観測した。SA 保護した ^{211}At 付加トラスツズマブは、SA 保護なしの ^{211}At 付加トラスツズマブと比較して優位に高い腫瘍集積性を示し、かつ、抗腫瘍効果も示した (図6)。

SA保護 ^{211}At トラスツズマブの腫瘍集積

^{211}At -anti-HER2 mAb (0.6% SA)

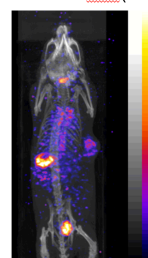


図6

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 眞鍋史乃	4. 巻 19
2. 論文標題 抗体 薬物複合体開発の発展と現状：ドラッグデリバリーシステムの改良による抗悪性腫瘍薬の効果増強	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 メディカルレビュー	6. 最初と最後の頁 12-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 眞鍋史乃	4. 巻 36
2. 論文標題 日本アカデミアでの有機合成からのアプローチ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 11-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shino Manabe, Yoshiki Yamaguchi	4. 巻 21
2. 論文標題 Antibody Glycoengineering and Homogeneous Antibody Drug Conjugate Preparation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Delivery Syst	6. 最初と最後の頁 3005-3014
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/tcr.202100054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 眞鍋史乃	4. 巻 38
2. 論文標題 第三の生命鎖「糖鎖」を構築する合成化学-グリコシル化の最前線-糖環開裂反応を用いた立体選択的グリコシドの形成	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 バイオインダストリー	6. 最初と最後の頁 42-53
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.33611/trs.2020_012	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shino Manabe, Hiroki Takashima, Kazunobu Ohnuki, Yoshikatsu Koga, Ryo Tsumura, Nozomi Iwata, Yang Wang, Takuya Yokokita, Yukiko Komori, Sachiko Usuda, Daiki Mori, Hiromitsu Haba, Hirofumi Fujii, Masahiro Yasunaga, Yasuhiro Matsumura	4. 巻 6
2. 論文標題 Stabilization of an 211At-labelled antibody with sodium ascorbate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 14887-14895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.1c00684	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shino Manabe, Yoshiki Yamaguchi	4. 巻 21
2. 論文標題 Antibody glycoengineering and homogeneous antibody-drug conjugate preparation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Rec.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202100054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Manabe Shino	4. 巻 102
2. 論文標題 Recent Development of Stereoselective Glycosylation Reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 177 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/REV-20-933	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 眞鍋史乃、廣瀬賢治	4. 巻 36
2. 論文標題 抗体 薬物複合体 (ADC) に活用された化学	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Delivery Syst.	6. 最初と最後の頁 296-307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 MANABE Shino	4. 巻 2
2. 論文標題 Attempts to synthesize homogeneous glycan-conjugated antibody-drug conjugates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational and Regulatory Sciences	6. 最初と最後の頁 84 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33611/trs.2020_012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Manabe Shino, Yamaguchi Yoshiki, Matsumura Yasuhiro	4. 巻 78
2. 論文標題 Contribution from Synthetic Organic Chemistry and Glycoscience to ADC Development: Homogeneous ADC Preparation and Development of Cancer Stromal Targeting Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 485 ~ 494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.78.485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 眞鍋史乃	4. 巻 62
2. 論文標題 生命機能解明を志向した複合糖質有機合成化学	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 星薬科大学紀要	6. 最初と最後の頁 59-66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shino Manabe, Yukishige Ito	4. 巻 99
2. 論文標題 1,2-cis-selective formation of a unique amino-containing amino glycoside by endocyclic cleavage strategy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HeteroCycles	6. 最初と最後の頁 1304-1314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shino Manabe, Yoshiki Yamaguchi, Kana Matsumoto, Hirobumi Fuchigami, Taiji Kawase, Kenji Hirose, Ai Mitani, Wataru Sumiyoshi, Takashi Kinoshita, Junpei Abe, Masahiro Yasunaga, Yasuhiro Matsumura, Yukishige Ito	4. 巻 30
2. 論文標題 Characterization of antibody products obtained through enzymatic and non-enzymatic glycosylation reactions with a glycan oxazoline and preparation of homogeneous antibody-drug conjugate via Fc N-glycan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioconj. Chem	6. 最初と最後の頁 1343-1355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.9b00132	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 眞鍋史乃、山口芳樹、松村保広	4. 巻 78
2. 論文標題 有機合成化学/糖鎖化学は抗体 薬物複合体開発にどのように貢献できるか	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 眞鍋史乃、山口芳樹	4. 巻 17
2. 論文標題 ADC 開発におけるリンカー設計の意義	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 メディカルレビュー	6. 最初と最後の頁 11-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 眞鍋史乃、山口芳樹	4. 巻 48
2. 論文標題 糖鎖変化による抗体 薬物複合体合成、糖鎖科学の最前線 - 合成から医薬への応用まで	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊ファインケミカル	6. 最初と最後の頁 51-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 眞鍋史乃
2. 発表標題 糖鎖の新しい合成手法と生物活性糖鎖合成への展開
3. 学会等名 星薬科大学 先端生命科学研究所・医薬品化学研究所 合同シンポジウム「新しい薬のモダリティ」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞鍋史乃
2. 発表標題 複合糖質の均一合成による高機能化合物創成研究
3. 学会等名 有機合成化学協会企業冠賞カネカ・生命科学賞受賞講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shino Manabe
2. 発表標題 From glycoside to glycoconjugate: Development of stereoselective glycosylation and homogenous antibody-drug conjugate
3. 学会等名 Asian Carbohydrate Chemistry and Glycobiology Webinar（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞鍋史乃
2. 発表標題 抗体-薬物複合体開発における有機化学
3. 学会等名 第33回万有札幌シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞鍋史乃
2. 発表標題 有機化学が先導する抗体-薬物複合体開発
3. 学会等名 第25回がん分子標的学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞鍋史乃
2. 発表標題 211At化学種と抗体付加反応
3. 学会等名 大阪大学放射線科学基盤機構シンポジウム核医学セラノスティクス：基盤技術から臨床応用まで/Theranostics from radioisotope production technology to clinical application（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高島大輝、眞鍋史乃、大貫和信、古賀宣勝、津村遼、安西高廣、WANG Yang、白田祥子、羽場宏光、藤井博史、松村保広、安永正浩
2. 発表標題 アルファ線放出核種アスタチン-211結合抗組織因子抗体の前臨床試験
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鳥大輝、眞鍋史乃、大貫和信、古賀宣勝、津村遼、安西高廣、Wang Yang、Yin Xiaojie、南部明弘、佐藤望、白田祥子、羽場宏光、藤井博史、松村保広、安永正浩
2. 発表標題 がん治療におけるがん標的療法これまでの10年これからの10年；アルファ線放出核種アスタチン-211結合抗組織因子抗体の前臨床試験
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞鍋史乃、高島大輝、大貫和信、古賀宣勝、津村遼、岩田望、羽場宏光、藤井博史、安永正浩、松村保広
2. 発表標題 アスコルビン酸ナトリウム添加による ²¹¹ At-付加抗体の安定化
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞鍋史乃、高島大輝、大貫和信、古賀宣勝、津村遼、岩田望、羽場宏光、藤井博史、安永正浩、松村保広
2. 発表標題 アスコルビン酸ナトリウム添加による ²¹¹ At-付加抗体の安定化
3. 学会等名 短寿命RI供給プラットフォーム研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Takashima, Yoshikatsu Koga, Shino Manabe, Kazunobu Ohnuki, Ryo Tsumura, Takahiro Anzai, Yang Wang, Xiaojie Yin, Akihiro Nambu, Nozomi Sato, Sachiko Usuda, Hiromitsu Haba, Hirofumi Fujii, Yasuhiro Matsumura, Masahiro Yasunaga
2. 発表標題 Antitumor effect of astatine-211-labeled anti-tissue factor antibody stabilized with sodium ascorbate
3. 学会等名 第80回日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞鍋史乃
2. 発表標題 抗体-薬物複合体研究における有機化学からのアプローチ
3. 学会等名 理研 星薬科大学 東北大学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 眞鍋史乃
2. 発表標題 糖鎖構造制御による抗体 - 薬物複合体合成の均一合成
3. 学会等名 第2回 Translational and Regulatory Sciences Symposium創薬スキームにおける最新のTRS研究～多様化するモダリティの開発と安全性確保(1)(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shino Manabe, Hirobumi Fuchigami, Yoshiki Yamaguchi, Masahiro Yasunaga, Yasuhiro Matsumura
2. 発表標題 Linker technology in antibody-drug conjugates
3. 学会等名 TOHOKU FORUM for CREATIVITY, International Symposium 2: New Technology for Diagnosis and Therapeutics of Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 眞鍋史乃
2. 発表標題 低分子・糖鎖・抗体をつなぐChemistry
3. 学会等名 東北大学大学院薬学研究科医薬品開発研究センターキックオフシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 眞鍋史乃
2. 発表標題 抗体薬物複合体開発におけるリンカーテクノロジー: 構造均一化と細胞外薬物放出機構
3. 学会等名 第92回日本生学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shino Manabe, Yoshiki Yamaguchi, Kana Matsumoto, Hirobumi Fuchigami, Taiji Kawase, Kenji Hirose, Ai Mitani, Wataru Sumiyoshi, Takashi Kinoshita, Junpei Abe, Masahiro Yasunaga, Yasuhiro Matsumura, Yukishige Ito
2. 発表標題 Preparation of homogeneous antibody-drug conjugate through glycan remodeling
3. 学会等名 2019 Carbohydrates Gordon Research Conference (GRC) : Carbohydrate Research Advances in Bridging Chemistry and Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 眞鍋史乃
2. 発表標題 抗体薬物複合体における化学の役割-薬物をいかに結合し、いかに切断するか
3. 学会等名 第35回日本DDS 学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 左右非対称の糖鎖を有する抗体を均一に含む抗体集団、及びその製造方法	発明者 眞鍋史乃、山口芳樹、岩本将吾、木下崇司	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-00296	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>東北大学大学院薬学研究科医薬品開発研究センター http://www.pharm.tohoku.ac.jp/research_center/sosei/index.html 均一な構造の抗体 - 薬物複合体 https://www.riken.jp/press/2019/20190416_2/index.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	安永 正浩 (Masahiro Yasunaga) (80450576)	国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・分野長 (82606)	
研究分担者	松村 保広 (Yasuhiro Matsumura) (90209619)	国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・分野長 (82606)	
研究分担者	羽場 宏光 (Hiromitsu Haba) (60360624)	国立研究開発法人理化学研究所・仁科加速器科学研究センター・室長 (82401)	
研究分担者	佐々木 秀 (Shigeru Sasaki) (00459968)	星薬科大学・薬学部・助教 (32676)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関