

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07705

研究課題名(和文)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とその作用機序の解明

研究課題名(英文)Development and analysis of cancer-specific monoclonal antibodies for glycoproteins

研究代表者

加藤 幸成 (KATO, Yukinari)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00571811

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：EGFRは遺伝子増幅や過剰発現によりがんの悪性化に寄与している。本研究において、我々が開発したCasMab法を用い、EGFRに対する特異的抗体(EMab-134)の作製に成功した。EMab-134はマウスIgG1というADCC/CDC活性がないアイソタイプのため、抗体工学技術を用い、イヌIgGBタイプに改変した。改変した抗体遺伝子(E134B)をFUT8-KO細胞株に導入し、コアフコース欠損抗体(E134Bf)を作製した。E134BfはイヌEGFR発現株(D-17, A-72)に対し高いADCC/CDC活性を持ち、D-17, A-72のマウス移植片モデルに対して高い抗腫瘍効果を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

EGFRに対する抗体医薬は複数開発されているが、その副作用により患者さんのQOLが良くない。我々が開発したCasMab法は、複数のタンパク質に対してがん特異的抗体の作製に成功してきた。今回、EGFRに対する抗体作製を実施した結果、EMab-134という特異的抗体の作製に成功した。また、イヌ腫瘍のマウス移植片モデルにおいて、EMab-134のイヌ化抗体による高い抗腫瘍効果が得られた。今後、獣医師と共同で、イヌ腫瘍の治療法の開発および臨床試験を行う。さらに、ヒトEGFR高発現がんに対する治療法への応用へと発展させる。

研究成果の概要(英文)：EGFR contributes to tumor malignancy via gene amplification and protein overexpression. Previously, we developed an anti-human EGFR (hEGFR) monoclonal antibody, namely, EMab-134, which detects hEGFR and dog EGFR (dEGFR) with high sensitivity and specificity. In this study, we produced a defucosylated mouse-dog chimeric anti-EGFR monoclonal antibody, namely, E134Bf. In vitro analysis revealed that E134Bf highly exerted antibody-dependent cellular cytotoxicity and complement-dependent cytotoxicity against a canine osteosarcoma cell line (D-17) and a canine fibroblastic cell line (A-72), both of which express endogenous dEGFR. Moreover, in vivo administration of E134Bf significantly suppressed the development of D-17 and A-72 compared with the control dog IgG in mouse xenografts. These results indicate that E134Bf exerts antitumor effects against dEGFR-expressing canine cancers and could be valuable as part of an antibody treatment regimen for dogs.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：モノクローナル抗体 がん特異的抗体 FACS 免疫染色 ADCC CDC 抗腫瘍効果 コアフコース欠損抗体

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

分子生物学や病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ば、まずは抗体が挙げられる。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、ウェスタンブロット法・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きている。単一のエピトープを持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。さらに、抗体薬物複合体・T細胞誘導療法・キメラ型抗原受容体発現T細胞療法など、抗体の治療への応用が活発化している。

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。しかし、がん細胞のみに高発現している分子は限られており、理想的な標的分子は枯渇したと言われて久しい。

がん細胞に特異的な抗体を樹立しようとする場合には、一般的に、がん細胞と正常細胞から精製した各膜タンパク質の“違い”を発見し、その“違い”に対して抗体を作製する手法が取られるが、実際のところ、その“違い”はほとんど発見されていない。一方、我々が開発したがん特異的抗体作製法(CasMab法)では、がん特異的糖鎖が付加した糖タンパク質や細胞株を免疫することにより、がん特異的抗体を直接取得することができる。我々はこれまで、様々ながん細胞株の糖鎖遺伝子をリアルタイムPCRにより定量し、プロファイリングを行なった。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CasMab法に有用であることがわかった。そこでLN229にがんの悪性化に関わることで知られる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。ポドプラニンの高発現株であるLN229/hPDPNをマウスに免疫し、LN229/hPDPNに高い反応性を示す抗体を複数樹立後、ポドプラニンを内在性高発現するがん細胞株と正常細胞株との差をフローサイトメトリーで検出した。また、免疫組織染色にてがん特異性を証明し、ポドプラニンに対するがん特異的抗体の樹立に成功した(図1)。

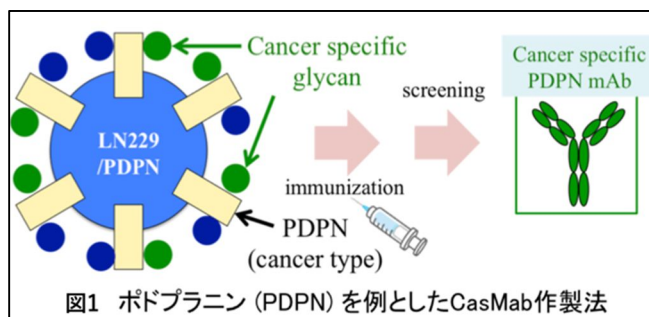


図1 ポドプラニン (PDPN) を例としたCasMab作製法

CasMab法は世界に例のない独自抗体作製技術であり、本研究課題では、様々な膜タンパク質に対するがん特異的抗体を高効率で樹立し、その有用性の証明および最適化を目指すと同時に、そのがん特異性を生み出すメカニズムの全貌解明が目的である。本研究により、がん特異的抗体を革新的に効率よく作製する技術の開発に繋がり、副作用のない抗体医薬や免疫療法の開発が可能となる。

2. 研究の目的

本研究課題では、がん細胞、正常細胞で共に発現しているタンパク質を標的とする。既に抗体医薬が開発されているが、より優れた抗体が求められるもの、及び抗体医薬が存在しない新規のものを標的分子とする。さらに、そのエピトープ解析を行う。

3. 研究の方法

(1) 標的分子に対し、CasMab法を用いたがん細胞特異的な抗体を樹立

マウスに標的タンパク質発現細胞株あるいは分泌型の標的タンパク質を免疫することにより、標的分子に対する抗体のライブラリーを作製する。抗体のスクリーニングは、精製タンパク質や標的タンパク質発現細胞を用いて行う。細胞株を免疫する場合は、親株と発現株に対する反応性の違いを、フローサイトメトリーで検出する。

(2) CasMab法によって得られた抗体の性状解析を実施

以下を順に実施する。

我々が開発した独自の糖鎖不全株を用いた、糖鎖認識抗体の有無の確認。

(細胞バンク：http://www.med-tohoku-antibody.com/topics/001_paper_cell.htm)

免疫組織染色による、がん細胞への特異性の有無の確認。

標的タンパク質のどの部位を認識しているかの確認(エピトープ探索)。

抗体のアフィニティー解析。

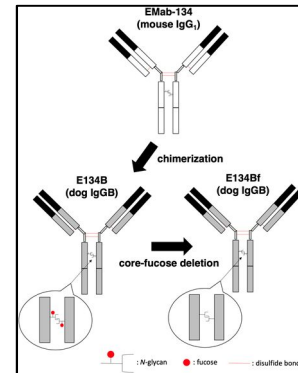
(3) 抗腫瘍効果の確認

がん特異的抗体による抗体依存性細胞障害活性 (ADCC)・補体依存性細胞障害活性 (CDC) やマウス腫瘍移植片モデルを用いた抗腫瘍効果の検討。

4. 研究成果

(1) EGFR に対する特異的抗体の作製

EGFR の細胞外領域を脳腫瘍細胞株 (LN229) に導入し、恒常発現株 (LN229/EGFRec) を作製した。EGFRec の N 末には、我々が作製した PAtag (12 アミノ酸) を付加した。LN229/EGFRec を大量培養し、培養上清を回収後、PAtag に対する NZ-1 抗体カラムを用いて EGFRec を精製した。EGFRec を常法に従いマウスに免疫し、マウスの脾臓細胞とミエローマ細胞 (P3U1) との細胞融合を行った。ELISA, FACS, WB などのスクリーニングを順番に実施し、EMab-134 (mouse IgG₁, kappa) を樹立した。

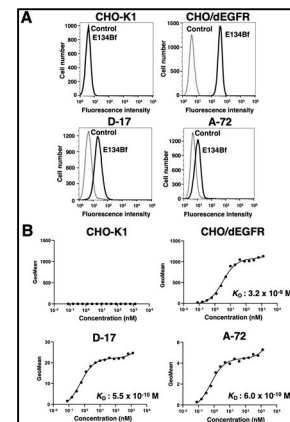


(2) EGFR に対する抗体の遺伝子改変とコアフコース欠損抗体の生産

樹立した EMab-134 は mouse IgG₁ のサブクラスであるが、mouse IgG₁ は ADCC/CDC 活性がないことが知られている。そのままでは ADCC/CDC 活性や抗腫瘍効果を調べることができないため、EMab-134 のサブクラス改変を行った。将来的にイヌのがん治療に応用するため、本研究においては ADCC/CDC 活性のあるイヌ IgGB に改変を行った。さらに、IgGB をコアフコース欠損株である BINDS-09 に一過性発現させ、培養上清を回収後、ProteinG カラムにより精製を行った (E134Bf)。

(3) FACS と ICC による反応性確認と結合活性の測定

イヌ EGFR を強制発現した細胞株 (CHO/dEGFR)、イヌ骨肉腫細胞株 (D-17)、イヌ線維芽細胞系腫瘍 (A-72) に対する E134Bf の反応性を、FACS を用いて調べた。その結果、CHO/dEGFR に対しては強い反応性、D-17 と A-72 に対しては弱い反応性を示した。次に、ICC により E134Bf の反応性の確認を行った結果、CHO/dEGFR、D-17、A-72 に対して高い反応性を示した。



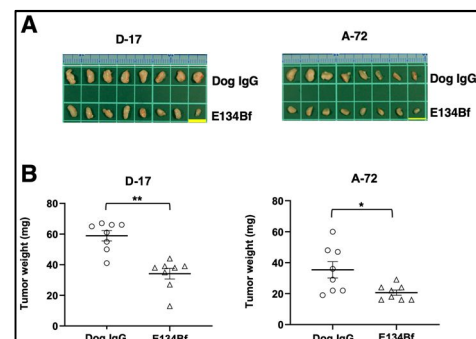
次に、これらの細胞に対する結合活性について、FACS を用いて測定した。その結果、CHO/dEGFR、D-17、A-72 に対し、 3.2×10^{-9} 、 5.5×10^{-10} 、 6.0×10^{-10} の高い結合活性を示した。これからの結果から、E134Bf がイヌ EGFR 発現株に対し、治療効果を示す可能性が示唆された。

(4) ADCC 活性および CDC 活性の評価

E134Bf が D-17、A-72 に対して ADCC 活性および CDC 活性を示すかどうかを検討した。effector 細胞としては、イヌ単核球を用いた。その結果、E134Bf はコントロールのイヌ正常抗体と比較し、D-17、A-72 に対して有意に ADCC 活性および CDC 活性を示した。

(5) 抗腫瘍効果の検討

最後に、E134Bf が D-17、A-72 に対して抗腫瘍効果を示すかどうかを検討した。D-17、A-72 の細胞株 (0.3 mL of 1.33×10^8 cells/mL in DMEM) をヌードマウスの皮下に移植し、その 7 日後に、E134Bf およびイヌ正常抗体を 100 ug/mouse で腹腔内投与した (各群 8 匹ずつ)。抗体は腫瘍移植後 14 日目、21 日目にも 100 ug/mouse で腹腔内投与した。腫瘍移植後 25 日目にマウスの解剖を行い、皮下腫瘍のサイズおよび重量の測定を行った。その結果、D-17、A-72 の両方の腫瘍について、E134Bf がイヌ正常抗体と比較し有意に腫瘍の縮小効果を示した。



以上より、E134Bf が EGFR 発現のイヌ腫瘍に対して治療効果をもたらすことを示唆した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計42件（うち査読付論文 41件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Kaneko MK, Ohishi T, Takei J, Sano M, Nakamura T, Hosono H, Yanaka M, Asano T, Sayama Y, Harada H, Kawada M, Kato Y	4. 巻 44
2. 論文標題 The Anti-EpCAM monoclonal antibody (EpMab-16) exerts anti-tumor activity against oral squamous cell carcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Rep	6. 最初と最後の頁 2517-2526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2020.7808	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 Hosono H, Ohishi T, Takei J, Asano T, Sayama Y, Kawada M, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 20
2. 論文標題 The anti-EpCAM monoclonal antibody EpMab-16 exerts antitumor activity in a mouse model of colorectal adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12246	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 Kaneko MK, Ohishi T, Nakamura T, Inoue H, Takei J, Sano M, Asano T, Sayama Y, Hosono H, Suzuki H, Kawada M, Kato Y.	4. 巻 39
2. 論文標題 Development of Core-fucose Deficient Humanized and Chimeric Anti-Human Podoplanin Antibodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother	6. 最初と最後の頁 167-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2020.0019	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 Ogasawara S, Suzuki K, Naruchi K, Nakamura S, Shimabukuro J, Tsukahara N, Kaneko MK, Kato Y, Murata T	4. 巻 533
2. 論文標題 Crystal structure of an anti-podoplanin antibody bound to a disialylated O-linked glycopeptide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 57-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.08.103	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 Kaneko MK, Ohishi T, Kawada M, Kato Y	4. 巻 24
2. 論文標題 A cancer-specific anti-podocalyxin monoclonal antibody (60-mG2a-f) exerts antitumor effects in mouse xenograft models of pancreatic carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 100826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100826	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 Takei J, Kaneko MK, Ohishi T, Hosono H, Nakamura T, Yanaka M, Sano M, Asano T, Sayama Y, Kawada M, Harada H, Kato Y	4. 巻 44
2. 論文標題 A defucosylated anti-CD44 monoclonal antibody 5-mG2a-f exerts antitumor effects in mouse xenograft models of oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Rep.	6. 最初と最後の頁 1949-1960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2020.7735	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 Sano M, Asano T, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 24
2. 論文標題 Epitope mapping of an anti-diacylglycerol kinase delta monoclonal antibody DdMab-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 100808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100808	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 Takei J, Ohishi T, Kaneko MK, Harada H, Kawada M, Kato Y	4. 巻 24
2. 論文標題 A defucosylated anti-PD-L1 monoclonal antibody 13-mG2a-f exerts antitumor effects in mouse xenograft models of oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 100801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100801	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 Hosono H, Takei J, Ohishi T, Sano M, Asano T, Sayama Y, Nakamura T, Yanaka M, Kawada M, Harada H, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 46
2. 論文標題 The anti-EGFR monoclonal antibody 134-mG2a exerts antitumor effects in mouse xenograft models of oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Med	6. 最初と最後の頁 1443-1452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2020.4700	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 Asano T, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 23
2. 論文標題 RIEDL tag: A novel pentapeptide tagging system for transmembrane protein purification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 100780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100780	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 Furusawa Y, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 20
2. 論文標題 Establishment of C20Mab-11, a novel anti-CD20 monoclonal antibody, for the detection of B cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 1961-1967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11753	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 Takei J, Kaneko MK, Ohishi T, Kawada M, Harada H, Kato Y	4. 巻 20
2. 論文標題 H2Mab-19, an anti-human epidermal growth factor receptor 2 monoclonal antibody exerts antitumor activity in mouse oral cancer xenografts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp Ther Med	6. 最初と最後の頁 846-853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2020.8765	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 Takei J, Kaneko MK, Ohishi T, Kawada M, Harada H, Kato Y	4. 巻 19
2. 論文標題 A novel anti-EGFR monoclonal antibody (EMab-17) exerts antitumor activity against oral squamous cell carcinomas via antibody-dependent cellular cytotoxicity and complement-dependent cytotoxicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 2809-2816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11384	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 Sayama Y, Sano M, Furusawa Y, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Epitope Mapping of PMab-225 an Anti-Alpaca Podoplanin Monoclonal Antibody using Flow Cytometry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 255-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0033	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 Takei J, Yamada S, Konnai S, Ishinazaka T, Shimozuru M, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 38
2. 論文標題 PMab-241 Specifically Detects Bear Podoplanin of Lymphatic endothelial cells in the Lung of Brown Bear	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 282-284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0038	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 Kaneko MK, Sayama Y, Sano M, Kato Y	4. 巻 38
2. 論文標題 The Epitope of PMab-210 is Located in Platelet Aggregation-Stimulating Domain-3 of Pig Podoplanin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 271-276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0037	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 Kato Y, Sayama Y, Sano M, Kaneko MK	4. 巻 38
2. 論文標題 Epitope Analysis of an Anti-Horse Podoplanin Monoclonal Antibody PMab-219	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 266-270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0034	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 Sano M, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Epitope Mapping of Monoclonal Antibody PMab-233 Against Tasmanian Devil Podoplanin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 261-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0032	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 Kato Y, Takei J, Furusawa Y, Sayama Y, Sano M, Konnai S, Kobayashi A, Harada H, Takahashi M, Suzuki H, Yamada S, Kaneko MK.	4. 巻 38
2. 論文標題 Epitope mapping of anti-bear podoplanin monoclonal antibody PMab-247	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 230-233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0025	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 Yamada S, Itai S, Furusawa Y, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Epitope mapping of anti-pig podoplanin monoclonal antibody PMab-213	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 224-229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0023	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 Takei J, Itai S, Harada H, Furusawa Y, Miwa T, Fukui M, Nakamura T, Sano M, Sayama Y, Yanaka M, Handa S, Hisamatsu K, Nakamura Y, Yamada S, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Characterization of anti-goat podoplanin monoclonal antibody PMab-235 using immunohistochemistry against goat tissues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 213-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0022	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 Takei J, Furusawa Y, Yamada S, Nakamura T, Sayama Y, Sano M, Konnai S, Kobayashi A, Harada H, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 38
2. 論文標題 PMab-247 Detects Bear Podoplanin in Immunohistochemical Analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 171-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0019	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 Kato Y, Ohishi T, Yamada S, Itai S, Takei J, Sano M, Nakamura T, Harada H, Kawada M, Kaneko MK.	4. 巻 38
2. 論文標題 Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Monoclonal Antibody H2Mab-41 Exerts Antitumor Activity in a Mouse Xenograft Model of Colon Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 157-161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0017	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 Furusawa Y, Takei J, Sayama Y, Yamada S, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 18
2. 論文標題 Development of an anti-bear podoplanin monoclonal antibody PMab-247 for immunohistochemical analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100644	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 Kato Y, Furusawa Y, Yamada S, Itai S, Takei J, Sano M, Kaneko MK	4. 巻 18
2. 論文標題 Establishment of a monoclonal antibody PMab-225 against alpaca podoplanin for immunohistochemical analyses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100633	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 Furusawa Y, Yamada S, Itai S, Nakamura T, Takei J, Sano M, Harada H, Fukui M, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 18
2. 論文標題 Establishment of a monoclonal antibody PMab-233 for immunohistochemical analysis against Tasmanian devil podoplanin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100631	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 Furusawa Y, Yamada S, Nakamura T, Sano M, Sayama Y, Itai S, Takei J, Harada H, Fukui M, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 5
2. 論文標題 PMab-235: a monoclonal antibody for immunohistochemical analysis against goat podoplanin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e02063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2019.e02063	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 Kato Y, Furusawa Y, Itai S, Takei J, Nakamura T, Sano M, Harada H, Yamada S, Kaneko MK.	4. 巻 38
2. 論文標題 Establishment of an anti-cetacean podoplanin monoclonal antibody PMab-237 for immunohistochemical analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 108-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0013	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 Takei J, Itai S, Furusawa Y, Yamada S, Nakamura T, Sano M, Harada H, Fukui M, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Epitope mapping of anti-tiger podoplanin monoclonal antibody PMab-231	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 129-132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0012	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 Kato Y*, Ohishi T, Yamada S, Itai S, Furusawa Y, Sano M, Nakamura T, Kawada M, Kaneko MK	4. 巻 38
2. 論文標題 Anti-CD133 monoclonal antibody CMab-43 exerts antitumor activity in a mouse xenograft model of colon cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 75-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0002	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 Furusawa Y, Kaneko MK, Nakamura T, Itai S, Fukui M, Harada H, Yamada S, Kato Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Establishment of a monoclonal antibody PMab-231 for tiger podoplanin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 89-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0003	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 Kaneko MK, Furusawa Y, Sano M, Itai S, Takei J, Harada H, Fukui M, Yamada S, Kato Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Epitope mapping of the anti-horse podoplanin monoclonal antibody PMab-202	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 79-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0001	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 Yamada S, Kaneko MK, Furusawa Y, Itai S, Sano M, Nakamura T, Yanaka M, Handa S, Hisamatsu K, Nakamura Y, Koyanagi M, Fukui M, Harada H, Kato Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Anti-bovine podoplanin monoclonal antibody PMab-44 detects goat podoplanin in immunohistochemistry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 96-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2018.0031	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 Furusawa Y, Yamada S, Itai S, Sano M, Nakamura T, Yanaka M, Fukui M, Harada H, Mizuno T, Sakai Y, Takasu M, Kaneko MK, Kato Y*.	4. 巻 38
2. 論文標題 PMab-210: A Monoclonal Antibody Against Pig Podoplanin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 30-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2018.0038	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 Kato Y, Yamada S, Furusawa Y, Itai S, Nakamura T, Yanaka M, Sano M, Harada H, Fukui M, Kaneko MK.	4. 巻 38
2. 論文標題 PMab-213: a monoclonal antibody for immunohistochemical analysis against pig podoplanin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 18-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2018.0048	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 Furusawa Y, Yamada S, Itai S, Nakamura T, Yanaka M, Sano M, Harada H, Fukui M, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 18
2. 論文標題 PMab-219: a monoclonal antibody for the immunohistochemical analysis of horse podoplanin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.01.009	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 Kato Y, Ohishi T, Kawada M, Maekawa N, Konnai S, Itai S, Yamada S, Kaneko MK.	4. 巻 17
2. 論文標題 The mouse-canine chimeric anti-dog podoplanin antibody P38B exerts antitumor activity in mouse xenograft models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 23-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2018.11.005	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 Li G, Ohishi T, Kaneko MK, Takei J, Mizuno T, Kawada M, Saito M, Suzuki H, Kato Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Defucosylated Mouse-Dog Chimeric Anti-EGFR Antibody Exerts Antitumor Activities in Mouse Xenograft Models of Canine Tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10123599	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 Asano T, Ohishi T, Takei J, Nakamura T, Nanamiya R, Hosono H, Tanaka T, Sano M, Harada H, Kawada M, Kaneko MK, Kato Y.	4. 巻 46
2. 論文標題 Anti-HER3 monoclonal antibody exerts antitumor activity in a mouse model of colorectal adenocarcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncol. Rep.	6. 最初と最後の頁 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2021.8124	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 Tanaka T, Ohishi T, Asano T, Takei J, Nanamiya R, Hosono H, Sano M, Harada H, Kawada M, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 46
2. 論文標題 An anti-TROP2 monoclonal antibody TrMab-6 exerts antitumor activity in breast cancer mouse xenograft models.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncol Rep	6. 最初と最後の頁 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2021.8083	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 Sayama Y, Kaneko MK, Takei J, Hosono H, Sano M, Asano T, Kato Y	4. 巻 25
2. 論文標題 Establishment of a novel anti-TROP2 monoclonal antibody TrMab-29 for immunohistochemical analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 100902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100902	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 Sayama Y, Kaneko MK, Kato Y	4. 巻 23
2. 論文標題 Development and characterization of TrMab-6, a novel anti-TROP2 monoclonal antibody for antigen detection in breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Med Rep.	6. 最初と最後の頁 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2020.11731	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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 加藤幸成
2. 発表標題 産学連携を基軸としたがん特異的抗体の開発
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤 幸成, 金子 美華, 大石 智一, 川田 学
2. 発表標題 がん幹細胞マーカーCD133を標的とした抗体創薬
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yukinari Kato, Tomokazu Ohishi, Manabu Kawada, Mika K. Kaneko
2. 発表標題 A novel monoclonal antibody for a cancer stem cell marker CD133 exerts anti-tumor and anti-metastasis activities for colon cancers
3. 学会等名 AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤幸成, 金子美華, 山田慎二
2. 発表標題 がん特異的糖ペプチドを認識する新規ラット抗ポドプランニン抗体の樹立
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤幸成, 山田慎二, 大石智一, 川田 学, 金子美華
2. 発表標題 がん幹細胞マーカーCD133を標的とした抗体創薬
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Miwa, Shinji Yamada, Mika K. Kaneko, Yoshikazu Furusawa, Masato Fukui, Yukinari Kato
2. 発表標題 LpMab-23: an anti-podoplanin cancer-specific antibody for a prognostic marker of oral cancer
3. 学会等名 Annual meeting of AACR 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤幸成
2. 発表標題 抗体関連高度開発支援と糖鎖細胞工学による高度化
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤幸成
2. 発表標題 がん特異的糖鎖修飾による構造認識抗体の開発とその臨床応用
3. 学会等名 第410回CBI学会講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤幸成, 金子美華, 山田慎二
2. 発表標題 生化学研究のための高機能抗体の開発
3. 学会等名 第92回日本日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

抗体創薬研究分野 http://www.med-tohoku-antibody.com/index.htm 東北大学大学院医学系研究科抗体創薬研究分野 http://www.med-tohoku-antibody.com/index.htm

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------