

を有するヒトでは野生型アリルをホモ接合体で有するヒトに比べて肺がんリスクが著しく低いことが示された。一方、全欠損型変異のヘテロ接合体を有するヒトではオッズ比は低下するものの、ホモ接合体を有するヒトに比べて顕著ではなかった。肺がんの組織型別にみた場合、全欠損型変異をホモ接合体で有するヒトでは、従来喫煙と関連が深いとされる扁平上皮がん罹患し難いことが示された。また、全欠損型変異をホモ接合体で有するヒトで肺がんリスクが低下する原因の一つとして喫煙本数の減少も考えられたが、喫煙本数を調整した後もなお全欠損型アリルの頻度は肺がん患者で有意に低く、CYP2A6欠損によるがん原物質の代謝的活性化能の低下を含む機構が関与していると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ken-ichi Nunoya, Tsuyoshi Yokoi, Yuki Takahashi, Kanzo Kimura, Moritoshi Kinoshita and Tetsuya Kamataki. Homologous unequal cross-over within the human CYP2A gene cluster as a mechanism for the deletion of entire CYP2A6 gene associated with the poor metabolizer phenotype. *J. Biochem.*, 126, 402-407 (1999)
- 2) Tetsuya Kamataki, Ken-ichi Nunoya, Yuki Sakai, Hirotaka Kushida, Ken-ichi Fujita. Genetic polymorphism of CYP2A6 in relation to cancer. *Mut. Res.*, 428, 125-130 (1999)
- 3) Masami Miyamoto, Yuri Umetsu, Hirotoshi Dosaka-Akita, Yu-ichi Sawamura, Jun Yokota, Hideo Kunitoh, Nobuo Nemoto, Kunio Sato, Noritaka Ariyoshi and Tetsuya Kamataki. CYP2A6 gene

deletion reduced susceptibility to lung cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 261, 658-660 (1999).

### 2. 学会発表

- 1) 宮本昌美、梅津有理、秋田弘俊、澤村祐一、横田 淳、國頭英夫、根本信雄、有吉範高、鎌滝哲也：CYP2A6 遺伝的多型と発がんリスクとの関連. 第 26 回日本トキシコロジー学会学術年会要旨集 231 (1999)
- 2) Masami Miyamoto, Marie-Ann Lorient, Satoshi Daigo, Yuri Umetsu, Yuki Takahashi, Isabel Stucker, Noritaka Ariyoshi, Philippe Beaune and Tetsuya Kamataki. Genetic polymorphism of CYP2A6 in Japanese and French. 11th International Conference on Cytochrome P450. Abstract p.148 (1999)
- 3) 宮本昌美、梅津有理、秋田弘俊、澤村祐一、横田 淳、國頭英夫、根本信雄、有吉範高、鎌滝哲也：CYP2A6 および GSTM1 遺伝的多型と発がんリスクとの関連. 第 58 回日本癌学会総会要旨集 131 (1999)
- 4) 有吉範高、布谷憲一、高橋由紀、梅津有理、宮本昌美、醍醐 聡、横井 毅、Jun-Tack Kwon, Fred Kadlubar, Rashimi Shinha, Philippe Beaune, 木村寛三、鎌滝哲也：CYP2A6 の遺伝的多型に関する研究. 第 14 回日本薬物動態学会要旨集 S100-101(1999)
- 5) 宮本昌美、醍醐 聡、Philippe Beaune、有吉範高、鎌滝哲也：日本人と欧米人における CYP2A6 遺伝的多型の解析. 第 20 回日本臨床薬理学会要旨集 103 (1999)

G. 知的所有権の取得状況 なし



厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）  
分担研究報告書

「発がん感受性・抵抗性ならびに高発がん家系に関する研究」班

分担課題           がん細胞の抗原性と発がん感受性に関する研究  
分担研究者       佐藤昇志 札幌医科大学医学部第一病理教授

A. 研究目的

ヒト悪性黒色腫ではCD8(+)キラーT細胞が認識するMHC結合性の癌抗原ペプチド、癌抗原遺伝子が次第に明らかにされ、これらの一部は癌ワクチンとして有効である可能性が示されてきている。しかし、臨床的に悪性腫瘍の大部分を占める肺癌、大腸癌あるいは治療の依然として難しい膵癌、骨肉腫などの抗原遺伝子は不明である。本研究の目的はこれらの腫瘍での癌抗原を明らかにし、さらに癌ワクチンの開発をめざすものである。CD4(+)T細胞の抗原の解析も行うことを目的とした。また、悪性腫瘍患者でしばしば自己免疫現象(paraneoplastic syndrome)がおき、このような患者の予後は良好な場合がある。本研究ではCAR(cancer-associated retinopathy)に焦点をあて、その分子機序を解明することを目的とした。

B. 研究方法

1) HST-2胃癌より生化学的方法、すなわち $5 \times 10^{10}$ のHST-2細胞を0.1%トリフロロ酢酸処理、SephadexG25、逆相HPLC、エドマン分解法によりHST-2のnatural antigenic peptideを決定する。このpeptideの遺伝子クローニングをdegenerated primersを用いて行う。

2) paraneoplastic syndromeのうちCARに焦点をあて、CAR患者の良好予後の分子機序を明らかにする。ここでは正常組織では網膜のみ、一方癌にも発現するrecoverin蛋白を標的抗原とした。すなわち、HLA-A24に結合する合成ペプチドをA24の結合モチーフを参考に作製し、まず、CTLエピトープを決定する。CTL前駆細胞をCAR(+)癌患者、CAR(-)癌患者、健常者について比較した。

3) 口腔扁平上皮癌OSC-20はHLA-DR8拘束性に自己CD4(+)T細胞が反応する。ここにおける抗原ペプチドを酸抽出法、逆相HPLC、mass-spectrometryを使用し、決定する。

4) ヒト肺癌LHK-2、膵癌PUN、骨肉腫OS2000、咽頭扁平上皮癌STK-1で自己CTLクローンを得た。これらの各システムにつきHLAクラスI提示分子を決定し、早急に抗原遺伝子クローニングを行う。

C. 研究結果

1) ヒト胃印環細胞癌(HST-2)でHLA-A31拘束性抗原ペプチド(YSWMDISCWI) F4.2を決定した。ま

た、このペプチドをコードする遺伝子候補C98を分離した。この遺伝子は新規の遺伝子であり、機能は現在、未知であった。2) 網膜と癌組織に発現するrecoverin蛋白質が癌患者にみるcancer-associated retinopathy (CAR)の原因抗原蛋白と考えられている。CARは代表的なparaneoplastic syndromeのひとつであるが、一方、CARの患者は生命予後が良好なことも知られている。本研究でHLA-A24拘束性のR49ペプチド(QFASIYAKF)などrecoverin由来の3つのペプチドがCTLの標的となることが示された。これらの前駆細胞の頻度をみるとCAR(+)癌患者で最も高く、以下CAR(-)癌患者、健常者の順であった。すなわち、このことはCAR(+)患者の良好な生命予後と関連あることが示唆された。しかも癌細胞で発現が増強していることが示唆された。3) 口腔癌OSC-20でCD4T細胞の標的抗原がHLA-DR8拘束性 $\alpha$ エノラーゼ由来の16アミノ酸よりなる抗原ペプチドであることが示唆された。4) ヒト肺癌(LHK-2)、膵癌(PUN)、骨肉腫(OS2000)、咽頭扁平上皮癌(STK-1)などで自己CTLクローンを得た。提示分子はLHK-2がHLA-A24、PUNがHLA-A26と決定された。この両者については現在抗原遺伝子クローニング中である。

D. 考察

本研究で得られた、あるいは得られつつある成果はいずれも癌ワクチンとして実用化の可能性をもっている。F4.2はHST-2以外の胃癌にも発現し、しかもA31(+)胃癌患者の少なくとも30-40%からF4.2特異的CTLの誘導可能であった。CARにおけるリカバリン由来ペプチドの同定にも成功したが、これはparaneoplastic syndromeの良好予後の分子機序をあざやかに説明するという意味で大変重要な研究成果である。また、今回我々はメラノーマ以外ではじめてCD4エピトープを決定した。 $\alpha$ -エノラーゼは未だ機序は不明であるが、癌細胞に多く発現する。この意味で、CD4ワクチンの可能性を秘める。ただし、正常細胞にも微量に発現し、ワクチン実用化に向けてはより詳しい解析が必要である。

一方、今回の研究で肺癌、膵癌の自家癌-CTLのペアを樹立できた意義は大きい。現在、抗原遺伝子クローニング中であるが、早急な成功が強くのぞまれる。しかもLHK-2はHLA-A24が提示分子であり、抗



原が決まれば、多くの肺癌患者に有効な癌ワクチン開発が可能となるかもしれない。

今後の問題として、本研究中に抗原蛋白が細胞内に存在するにも拘わらず、CTLが反応しない場合がしばしばみられ、これらunresponsivenessの分子機序、あるいはエスケープ機序の研究が今後ますます大切になると思われた。

#### E. 結論

- 1) HLA-A31が提示する胃癌抗原ペプチドF4.2を同定した。
- 2) paraneoplastic syndromeのひとつCARにおいて、リカバリン由来のHLA-A24結合性の3つのペプチドがCTLの標的となり、この癌患者の良好予後に関係していることが示唆された。
- 3) HLA-DR8が提示するCD4エピトープが $\alpha$ -エノラーゼ由来の16個のアミノ酸であることが示唆された。
- 4) HLA-A24拘束性LHK-2肺癌、A-26拘束性PUN膀胱癌を樹立した。抗原遺伝子クローニング中である。
- 5) 抗原が明らかにされた次の問題として、抗原が存在するにもかかわらず、CTLが反応できない腫瘍エスケープ機序にも研究の方向を向けるべきものと思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sato, F., Mizuguchi, T., Mikata, T., Yasoshima, T., Denno, R., Kaya, M., Sato, N., Mochizuki, Y., and Hirata, K. Extracellular calcium concentration regulates the motility of metastatic human gastric cancer cells. *Oncology*, in press., 1999
2. Kamiguchi, K., Torigoe, T., Fujiwara, O., Sahara, H., Hirai, I., Sogahata, K., Sato, N. and Kikuchi, K. The interaction between 73kD heat shock cognate protein (HSC73) and TAP1 - an implication for the role of HAS73 in the feeding mechanism of antigenic peptides to TAP1. *Int. Immunol.*, in press., 1999
3. Sato, N., Nabeta, Y., Kondo, H., Sahara, H., Hirohashi, Y., Hirai, I., Kamiguchi, K., Tamura, Y., Matsuura, A., Takahashi, S. and Torigoe, T. Human CD8 and CD4 T cell epitope of epithelial cancer antigens. *Cancer Chemother Pharmacol.* in press
4. Kikuchi, K. and Sato, N. Cell-mediated Immunity to autologous cancer. Rationale of immunotherapy of human cancer with CTL. *Gann Monogr. Jap. J. Cancer Res.*, In "Recent Advances of Human Tumor Immunology and Immunotherapy" *Gann Monogr. Jap. J. Cancer Res.*, Edts. K. Kikuchi, B. van den Eynde and N. Sato, 48:3-14, 1999
5. Sato, N., Okada, Y., Suzuki, K., Sahara, H., Yasoshima, T., Hirohashi, Y., Nabeta, Y., Hirai, I., Torigoe, T., Takahashi, S., Takahashi, N., Sasaki, A., Suzuki, M., Hamuro, J., Ikeda, H., Wada, Y., Hirata, K. and Kikuchi, K. Natural antigenic peptides of gastric

signet ring cell carcinoma. In "Recent Advances of Human Tumor Immunology and Immunotherapy" *Gann Monogr. Jap. J. Cancer Res.*, Edts. K. Kikuchi, B. van den Eynde and N. Sato, 48:31-41, 1999

6. Akazawa, T., Hirai, I., Hirohashi, Y., Kamiguchi, K., Sahara, H., Torigoe, T., Nagasawa, S., Tamura, Y. and Sato, N. A novel negative regulator Cho-1 molecule is involved in the cytotoxicity by human natural killer cells but not in cytotoxic T lymphocytes. *Microbiol. Immunol.*, 43:285-291, 1999
7. Tsuruma, T., Yagihashi, A., Torigoe, T., Araya, J., Watanabe, N., Sato, N. and Hirata, K. Interleukin 10 reduces natural killer sensitivity of tumor cells by downregulating of NK target structure expression. *Cell. Immunol.*, 198: 103-110, 1999.
8. Asanuma, H., Takahashi, S., Ishikawa, M., Kamiguchi, K., Sato, N., Poppema, S., Fujimoto, J., Kikuchi, K. A monoclonal antibody, 3G12, reacts with a novel surface molecule, Hal, with high expression in CD30-positive anaplastic large cell lymphomas. *Brit. J. Haematol.*, 106:55-63, 1999
9. Maeda, A., Ohguro, H., Nabeta, Y., Hirohashi, Y., Sahara, H., Maeda, T., Chuns, Y., Sato, N., Nishimura, Y., Kuroki, Y. and Sato, N. Induction of antitumor cytotoxic lymphocytes with cancer-associated antigen 'recoverin' peptides presented by human leukocyte antigen-A24. *J. Immunol.*, in press
10. Matsuura, A., Kinebuchi, M., Itoh, Y., Kasai, K., Yamada, K., Yoshida, M.C., Horie, M., Kikuchi, K. and Sato, N. Genomic organization and chromosome location of the rat CD3  $\zeta$  locus (Cd3z). *Cytogenet Cell Genet* 85:301-305, 1999
11. Kamiguchi, K., Torigoe, T., Fujiwara, O., Sahara, H., Hirai, I., Sogahata, K., Sato, N. and Kikuchi, K. 73 kD heat shock cognate protein is associated with transporter associated with antigen processing. *Int. Immunol.*, in press
12. Fujita, T., Matsumoto, Y., Hirai, I., Ezoe, K., Saito, T., Homma, K., Cruikshank, W.W., Jimbow, K. and Sato, N. Immunosuppressive effect of interleukin-16 cDNA-transfected human squamous cell line as a model for tolerogenic skin allograft. *Cell. Immunol.* in press
13. Kishi, A., Ichinohe, T., Kinebuchi, M., Hirai, I., Kamiguchi, K., Tamura, Y., Matsuura, A., Torigoe, T. and Sato, N. The cell surface-expressed HSC70-like molecule preferentially reacts with rat T cell receptor  $\delta$  6family. *J. Immunol.*, in press
14. Suzuki, K., Sahara, H., Okada, Y., Yasoshima, T., Hirohashi, Y., Nabeta, Y., Hirai, I., Torigoe, T., Takahashi, S., Matsuura, A., Takahashi, N., Sasaki, A., Suzuki, M., Hamuro, J., Ikeda, H., Wada, Y., Hirata, K., Kikuchi, K. and Sato, N. Identification of natural antigenic peptides of a human gastric signet ring cell carcinoma recognized by HLA-A31-restricted cytotoxic T lymphocytes. *J. Immunol.*, 163:2783-2791, 1999



15. Nabeta, Y., Kawaguchi, S., Sato, Y., Wada, T., Yamashita, T. and Sato, N. Identification Strategy and Cataloguing of antigenic cancer epitope. *Modern Aspects of Immunobiology*, 1: 17-19, 2000.
16. Maeda, A., Ohguro, H., Maeda, T., Wada, I., Sato, N., Kuroki, Y., and Nakagawa, T. Aberrant expression of photoreceptor specific calcium binding protein (recoverin) in cancer cell lines. *Cancer Res.*, in press (April, 2000).
17. Nagata, M., Akazawa, T., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Hirai, I., Sagae, S., Kudo, R. and Sato, N. The expression of a novel natural killer inhibitory molecule, Cho-1, on the chorionic cytotrophoblast cells of successful pregnancy, but not of spontaneous abortion. *Clin. Exp. Immunol.*, in press.
18. Sogahata, K., Torigoe, T., Ishikawa, M., Hatamoto, K., Hirai, I., Kamiguchi, K., Taya, Y., Sawada, M., Kaneko, M., Kikuchi, K. and Sato, N. Sensitivity to proteasome-mediated degradation of dephosphorylated retinoblastoma protein is regulated by molecular chaperone, HSC73 and HSP40 in vitro. *Cancer Res.*, in press (May, 2000).
19. Maeda, A., Ohguro, H., Nabeta, Y., Hirohashi, Y., Sahara, H., Maeda, T., Wada, Y., Sato, T., Chuns, Y., Nishimura, Y., Kuroki, Y. and Sato, N. Identification of human antitumor cytotoxic T lymphocytes epitopes of recoverin, cancer associated retinopathy antigen, to achieve a clinical better prognosis in a paraneoplastic syndrome. *J. Immunol.*, in press.
20. Matsuura, A., Kinebuchi, M., Chen, H. Z., Katabami, S., Shimizu, T., Hashimoto, Y., Kikuchi, K. and Sato, N. NK T cells in the rat: organ-specific distribution on NK T cells expressing distinct Va14 chains. *J. Immunol.*, Vol.164, 2000
21. Shigehara, K., Shujubo, N., Ohmichi, M., Takahashi, R., Kon, S., Okamura, H., Kurimoto, M., Hiraga, Y., Tatsuno, T., Abe, S. and Sato, N. IL-12 and IL-18 are increased in sarcoid lungs and stimulate IFN- $\gamma$  production. *J. Immunol.*, in press.
22. Shigehara, K., Shujubo, N., Ohmichi, M., Yamada, G., Takahashi, R., Okamura, H., Kurimoto, M., Hiraga, Y., Tatsuno, T., Abe, S. and Sato, N. Increased levels of serum IL-18 in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, in press.
23. Maeda, T., Hirai, I., Ohguro, H., Maeda, A., Ogawa, K., Nakagawa, T., and Sato, N. Identification of the antigenic site within hsc70 in patients with cancer-associated retinopathy. *Tumor Res.*, in press.
24. Hatamoto, K., Totigoe, T., Mano, Y., Asai, Y., Sato, N. Transduction of TAT fusion protein disrupts the interaction between retinoblastoma protein and 70 kD heat shock protein in cells, leading to growth acceleration. *Cell Growth Different*, in press.
25. Kamiguchi, K., Torigoe, T., Fujiwara, O., Hirohashi, Y., Sahara, H., Hirai, I., Sato, N. 73 kD

heat shock cognate protein is associated with transporters associated with antigen processing (TAP) and involved in feeding of MHV class I-presentable antigenic peptides to TAP. *J. Immunol.*, in press.

## 2. 学会発表

1. 佐藤昇志：癌関連抗原とヒト癌免疫. 癌とBRM研究会特別講演、1月9日、東京、1999
2. 佐藤昇志、佐原弘益、鳥越俊彦：がんワクチン. 第25回日本医学会総会レクチャー、4月2-4日、東京、1999
3. Shishido, T., Yasoshima, T., Denno, R., Ura, H., Yamaguchi, K., Sato, N. and Hirata, K.: Inhibition of liver metastasis of human gastric cancer and human pancreatic cancer by angiogenesis inhibitor TNP-470. 3rd International Gastric Cancer Congress. Seoul, Korea 27-30 April 1999.
4. Yasoshima, T., Shishido, T., Denno, R., Ura, H., Yamaguchi, K., Sato, N. and Hirata, K.: Changes in the biological malignancies of gastric and pancreatic cancer lines associated with the ability to metastasize in the liver of nude mice. 3rd International Gastric Cancer Congress. Seoul, Korea 27-30 April 1999.
5. 佐藤昇志：ストレス蛋白質の癌生物学における役割. 日本ハイパーサーミア学会講習会、第14回新潟ハイパーサーミア研究会 5月7日、新潟、1999
6. 佐藤昇志：上皮性悪性腫瘍の癌抗原ペプチドと免疫治療. 第67回北海道癌談話会 平成11年度春季シンポジウム、癌免疫の最近の進歩、5月22日、札幌、1999
7. 佐藤昇志：がん抗原とHLA. 第8回日本組織適合学会シンポジウム MHC研究の未体験ゾーンこれからの展望を探る 7月8日、京都、1999
8. 旗本恵介、鳥越俊彦、森和久、金子正光、佐藤昇志：Mild hypothermiaからの復温時に認められるT細胞活性化の過敏性 第2回日本低温療法研究会シンポジウム、脳低温療法の基礎、7月22-23日、札幌、1999
9. Sato, N.: Human CD8 and CD4 T cell epitopes of epithelial cancer antigens. Nagoya International Cancer Treatment Symposium - New Immunological Approach to Cancer Treatment. September 10-11, Nagoya, 1999
10. 佐藤昇志、鳥越俊彦：分子シャペロンと免疫. 第72回日本生化学会シンポジウム 分子シャペロンと病態、10月6-9日、横浜、1999
11. Shigehara, K., Shijubo, N., Ohmichi, M., Kon, S., Takahashi, R., Okamura, H., Kurimoto, M., Hiraga, Y., Abe, S. and Sato, N.: IL-12 and IL-18 enhance interferon- $\gamma$  production in bronchoalveolar lavage cells of patients with sarcoidosis. The 6th WASOG Meeting. November 8-13, Kumamoto, 1999
12. 佐藤昇志：ガンと遺伝子治療. 第13回日本耳鼻咽喉科学会講習会特別講演、11月20日、京都、1999
13. 旗本恵介、鳥越俊彦、武山佳洋、森和久、浅井康文、佐藤昇志：Mild Hypothermiaからの復温期に



認められるT細胞活性化の過敏性. 第10回バイオメディアカルフォーラム、12月11日、東京、1999

14. 佐藤昇志：がん抗原、がん免疫制御因子としてのHSP70. 臨床ストレス蛋白質研究会—文部省特定領域研究合同班会議共催 公開シンポジウム、ストレス蛋白質と病態、12月18日、京都、1999

15. MHC領域に存在する新しい癌抑制遺伝子RT104：松浦晃洋、杵渕幸、笠井潔、大谷静治、堀江正人、佐藤昇志 第58回日本癌学会、広島、1999

16. ヒト胃癌抗原遺伝子clone 98の発現と免疫治療：佐原弘益、鍋田裕樹、広橋良彦、柏木清輝、金関貴幸、平井到、鳥越俊彦、高橋延昭、菊地浩吉、佐藤昇志 第58回日本癌学会、広島、1999

17. 73kD熱ショック蛋白質による癌抗原ペプチドの細胞内輸送：鳥越俊彦、藤原理太郎、広橋良彦、大島真、上口権二郎、佐原弘益、平井到、佐藤昇志 第58回日本癌学会、広島、1999

18. 腫瘍関連抗原hsp70様分子を認識するラットTCRgdの遺伝子解析：一戸崇、岸明彦、平井到、鳥越俊彦、田村保明、小浜源郁、石谷邦彦、菊地浩吉、佐藤昇志 第58回日本癌学会、広島、1999

19. CD4+CTLの認識するDR8提示口腔扁平上皮癌natural antigenic peptideの解析：近藤裕亮、佐原弘益、宮崎晃亘、鳥越俊彦、山口晃、山田尚之、平山和雄、鈴木学、羽室淳爾、小浜源郁、佐藤昇志第58回日本癌学会、広島、1999

20. Anaplastic large cell lymphomaに高発現するHal-1抗原のリンパ腫病理診断における意義：浅沼広子、高橋秀史、上口権二郎、佐藤昇志 第58回日本癌学会、広島、1999

21. コンプの根（仮根）抽出アミノ酸とその合成品による乳がん細胞分裂阻害：高橋延昭、石川雅子、小鹿一、堂ヶ崎知格、西澤信、大久保衛、福岡秀雄、佐原弘益、佐藤昇志、森道夫、菊地浩吉 第58回日本癌学会、広島、1999

22. HSP90複合体によるcdc2活性の抑制：石川雅子、鳥越俊彦、平井到、上口権二郎、篠本恵介、佐藤昇志 第58回日本癌学会、広島、1999

23. HLA-A\*2402拘束性に自家肺腺癌細胞株を認識するCTLの解析：廣橋良彦、平井到、柏木清輝、鳥越俊彦、金関貴幸、佐原弘益、山中昇、佐藤昇志 第58回日本癌学会、広島、1999

24. HLA-A31 拘束性胃癌抗原ペプチドF4.2を用いた胃癌患者からのCTL誘導：鍋田裕樹、佐原弘益、廣橋良彦、近藤裕亮、長多正美、佐藤百合子、柏木清輝、鈴木一弘、鳥越俊彦、高橋秀史、高橋延昭、佐藤昇志、菊地浩吉 第58回日本癌学会、広島、1999

25. NK細胞の標的細胞障害機構におけるCD44の新たな役割：神吉和重、鳥越俊彦、平井到、田村保明、菊地浩吉、佐藤昇志 第58回日本癌学会、広島、1999

26. 電撃傷における免疫組織学的検索 大谷静治、佐藤昇志 第88回日本病理学会、東京、1999

27. Environmental Pollution Series 4 珊瑚礁枯渇化・

農薬等の海水汚染、海面膨張現象 石倉 肇、高橋秀史、佐藤昇志 第88回日本病理学会、東京、1999

28. 結腸原発リンパ上皮腫型腫瘍の一例：EBV関与の可能性 今信一郎、笠井潔、佐藤昇志 第88回日本病理学会、東京、1999

29. 神経芽腫におけるhASH1遺伝子の役割 一宮慎吾、高田尚幸、二村好憲、仲西博子、磯貝恵理子、佐藤昌明、佐藤昇志、中川原章第88回日本病理学会、東京、1999

30. CD4+CTLの認識する口腔扁平上皮癌における抗原ペプチドの解析 近藤裕亮、佐原弘益、宮崎晃亘、鳥越俊彦、山口晃、小浜源郁、菊地浩吉、佐藤昇志 第88回日本病理学会、東京、1999

31. 細胞膜表面に発現する70kDa熱ショック蛋白質の特徴と発現機構 平井到、鳥越俊彦、大谷静治、坪井紀興、菊地浩吉、佐藤昇志 第88回日本病理学会、東京、1999

32. NK細胞の標的細胞障害機構におけるCD44の役割 神吉和重、鳥越俊彦、平井到、菊地浩吉、佐藤昇志 第88回日本病理学会、東京、1999

33. Cas-L, Crkのインテグリンを介した細胞運動における役割 上口権二郎、立花宏一、岩田哲史、大橋芳之、佐藤昇志、森本幾夫 第88回日本病理学会、東京、1999

34. 腫瘍関連抗原hsp70様分子を認識するラットTCRgdの遺伝子解析 一戸崇、岸明彦、平井到、鳥越俊彦、小浜源郁、菊地浩吉、佐藤昇志 第88回日本病理学会、東京、1999

35. TAP依存性抗原ペプチド転送機構における分子シャペロンHSC73の役割 鳥越俊彦、藤原理太郎、上口権二郎、佐原弘益、廣橋良彦、鈴木純一、中川喬、菊地浩吉、佐藤昇志 第88回日本病理学会、東京、1999

36. 同種皮膚移植におけるIL10、IL16の拒絶延長効果についての検討 松本佳隆、藤田龍哉、本間賢一、神保孝一、佐原弘益、平井到、鳥越俊彦、佐藤昇志 第88回日本病理学会、東京、1999

37. In situ hybridization法の検出感度増強の検討—CSA法とIn situ PCR法について 笠井潔、今信一郎、松浦晃洋、佐藤昇志 第88回日本病理学会、東京、1999

38. Interleukin-16導入ヒト細胞の免疫抑制効果-同種培養皮膚移植への基礎研究- 藤田龍哉、松本佳隆、江副京理、齊藤有、本間賢一、神保孝一、平井到、鳥越俊彦、佐藤昇志 第29回日本免疫学会、京都、1999

39. 新しい免疫抑制物質、SQG9の免疫抑制効果：松本佳隆、藤田龍哉、佐原弘益、佐藤昇志 第29回日本免疫学会、京都、1999

40. Significant diversity and tissue-specific expression of the rat invariant T cell receptor  $\alpha$  chains similar to mouse V  $\alpha$  14-J  $\alpha$  281: Akihiro Matsuura, Hong-Zhi Chen, Miyuki Kinebuchi, Shgeo Katabami, Kokichi Kikuchi, and Noriyuki Sato 第29回日本免疫学会、京都、1999

41. Flow Cytometric Analysis of Rat Hepatic



Sinusoidal Lymphocytes, and a method of establishing CD1-restricted NKT Cell lines in vitro: Miyuki Kinebuchi, Akihiro Matsuura, Shingo Ichimiya, Noriyuki Sato 第29回日本免疫学会、京都、1999

42. Evidence of HSP73-dependent translocation and presentation of MHC class I-presentable antigenic peptides. T. Torigoe, S. Ohshima, O. Fujiwara, K. Kamiguchi, Y. Hirohashi, H. Sahara, I. Hirai, T. Nakagawa, and N. Sato. 第29回日本免疫学会、京都、1999

43. 同系骨髄移植後の白血病細胞残存モデルに対する熱ショック蛋白による免疫療法 田村保明、佐藤一也、佐藤昇志、高後裕 第29回日本免疫学会、京都、1999

44. Anaplastic large cell lymphomaに高発現する細胞表面増殖抑制分子、Hal-1の解析 上口権二郎、高橋秀史、浅沼広子、石川雅子、佐藤昇志 第29回日本免疫学会、京都、1999

45. IL-12 and IL-18 enhance interferon- $\gamma$  production in bronchoalveolar lavage cells of patients with sarcoidosis. Katsunori SHIGEHARA, Shinichiro KON, Haruki OKAMURA, Masao KURIMOTO, Noriyuki SATO 第29回日本免疫学会、京都、1999

46. CD44 plays a significant role in target cell recognition and lysis of NK cells. Kazushige KANKI, Toshihiko TORIGOE, Itaru HIRAI, Yasuaki TAMURA, Kokichi KIKUCHI, Noriyuki SATO 第29回日本免疫学会、京都、1999

47. 癌関連網膜症 (Cancer-associated retinopathy: CAR) 患者における抗原蛋白質Hsc70の同定: 前田忠郎、前田亜希子、大黒浩、平井到、佐藤昇志 第29回日本免疫学会、京都、1999

48. 癌関連網膜症におけるリカバリン抗体とHsc70抗体の役割 大黒浩、前田亜希子、前田忠郎、平井到、佐藤昇志 第29回日本免疫学会、京都、1999

49. Ubiquitin-Proteasome系による網膜芽細胞腫蛋白(pRb)の分解と分子シャペロンの役割 篠本恵介、鳥越俊彦、佐藤昇志 第29回日本免疫学会、京都、1999

50. 腫瘍関連抗原hsp70様分子を認識するラットT cell receptor- $\delta$  6鎖の多様性 岸明彦、一戸崇、平井到、田村保明、鳥越俊彦、小浜源郁、菊地浩吉、佐藤昇志 第29回日本免疫学会、京都、1999

51. 癌関連網膜症におけるHLA-A24拘束性自己抗原ペプチドを用いた腫瘍傷害性CTL誘導 前田亜希子、大黒浩、前田忠郎、鍋田裕樹、佐藤卓、西村泰治、笹月健彦、佐藤昇志 第29回日本免疫学会、京都、1999

52. HLA-\*A2402拘束性に自家肺腺癌細胞株を認識するCTLの解析 廣橋良彦、平井到、柏木清輝、鳥越俊彦、佐原弘益、金関貴幸、山中昇、佐藤昇志 第29回日本免疫学会、京都、1999

53. ヒト自家CD4+CTLが認識するDR8拘束性口腔扁平上皮癌peptideの同定 近藤裕亮、佐原弘益、宮崎晃巨、鳥越俊彦、山口晃、山田尚之、平山和雄、

鈴木学、羽室淳爾、小浜源郁、佐藤昇志 第29回日本免疫学会、京都、1999

54. ヒト胃癌抗原遺伝子clone98の腫瘍細胞での発現量とCTLのcross reactivity 佐原弘益、鍋田裕樹、広橋良彦、金関貴幸、柏木清輝、鳥越俊彦、高橋延昭、菊地浩吉、矢島知己、渡辺直樹、佐藤昇志 第29回日本免疫学会、京都、1999

55. ヒト膀胱癌細胞株PUNに対する自己細胞傷害性T細胞の解析 柏木清輝、広橋良彦、平井到、鳥越俊彦、佐藤昇志、和田好正、平田公一 第29回日本免疫学会、京都、1999

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

F4.2ペプチド	特許出願中
F4.2ペプチドを含む遺伝子	特許出願中