

ヒト癌拒絶抗原遺伝子同定と
癌ワクチン開発
(H10-ゲノム-003)

平成11年度厚生科学研究費補助金
(ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業)
研究成果報告書

平成12年3月

主任研究者 伊東恭悟
(久留米大学医学部教授)

はしがき

本研究では、平成11年度厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業）をうけ、ヒト癌拒絶抗原遺伝子同定と癌ワクチン開発の研究がなされた。

本報告書は、これまでに得られた研究成果をまとめたものである。

研究組織

主任研究者：伊東恭悟（久留米大学医学部免疫学・教授）

分担研究者：山名秀明（久留米大学医学部外科学・助教授）

補助金交付額

平成11年度 金 30,000,000円

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

総括研究報告書

ヒト癌拒絶抗原遺伝子同定と癌ワクチン開発

主任研究者 伊東恭悟 久留米大学医学部免疫学

研究要旨：日本人に多発する上皮性癌に対する HLA-クラス I 拘束性癌特異的キラーT 細胞株を多数樹立し、その認識する上皮性癌拒絶抗原遺伝子を複数クローニングし、さらに同遺伝子のコードするペプチド抗原も明らかにした。即ち、扁平上皮癌 cDNA ライブラリーより 5 種類の新規と考えられる遺伝子（SART-1～SART-5）及び肺癌局所キラーT 細胞株により認識される抗原をコードする遺伝子を膀胱癌 cDNA ライブラリーよりサイクロフィン B、ART-1 及び ART-4 遺伝子をクローニングし、それらの各種癌における発現や新規の場合は生物学的機能を解析した。また、全ての抗原において CTL により認識されるエピトープ（ペプチド）、さらには CTL 誘導能可能なペプチドを同定した。これらの CTL 誘導能を有するペプチドは、臨床応用可能なグレード品を購入し、7つのプロトコールの下に高度進行癌（肺癌、大腸癌、乳癌、食道癌、子宮癌、卵巣癌及び転移性上皮癌）症例に対して臨床第 I 相試験を実施中である（添付資料 1 参照）。各々の臨床試験プロトコールに対する本学倫理委員会での審査（承認）結果を添付した（資料 2・1～2・7）。これまでのところ、ペプチド投与による有害事象は、局所の発赤、腫瘍を除き全く認められていない。また、投与後の末梢リンパ球の特異免疫能の増強もしくは、誘導能が殆どの症例において確認されている（添付資料 3 参照）。本研究により上皮性癌に対する特異免疫機構の分子基盤が構築され、HLA-A24 陽性癌に対するペプチドを基盤とした特異的免疫療法の可能性が大きく開拓されたものと考えられる。即ち、これまでに同定した HLA-A24 もしくは HLA-A26 拘束性ペプチドを有する癌拒絶抗原は、扁平上皮癌や肺癌の殆どに発現している。一方、HLA-A24 は日本人の 60%、HLA-A26 は日本人の 22% に認められる。

分担研究者

山名秀明（久留米大学医学部外科学助教授）

A. 研究目的

本研究の主目的はヒト HLA 拘束性癌特異的 CTL 株を作製し、その認識する癌拒絶抗原遺伝子をクローニングし、上皮性癌患者に対して臨床応用可能な腫瘍特異免疫療法の標的分子を開発することである。本邦において多発する癌、即ち肺癌、消化管癌（食道、胃、大腸癌）、肝癌、頭頸部癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、腎癌及び白血病を主な対象とし、組織型としてはそれらの大部分を占める扁平上皮癌及び腺癌に絞って研究する。上皮性癌は我が国における成人悪性腫瘍の大半を占める

のみでなく世界にも最も頻発する癌である。また HLA としては本邦でも発現頻度の高い HLA-A24（癌患者の約 6 割）、HLA-A2（約 4 割）、及び HLA-A26（約 2 割）抗原拘束性の CTL 認識性癌退縮抗原の同定を目指す。次いで HLA-A11（2 割）、-A31（2 割弱）、-A33（2 割弱）を対象とする。日本人の 95% 以上は少なくとも HLA-A24、-A2、-A26、-A31、-A33 のいずれか一方を保有するのみならず、上記 HLA アレルは人種をこえて広く認められる。したがって本研究により癌拒絶抗原遺伝子が同定され宿主によって認識されるペプチド抗原分子機構解明に大きく貢献するものと考えられる。さらに本研究で開発された癌ワクチン

が臨床応用された場合、世界レベルで、上皮性癌特異免疫療法として活用されるものと考えられる。

B. 研究方法

- 1) 癌局所浸潤Tリンパ球のIL-2存在下での大量培養、もしくは末梢Tリンパ球を自家癌にて刺激することによりヒトHLA拘束性癌特異的CTL株を作製し、その認識する癌拒絶抗原遺伝子をクローニングした。遺伝子クローニングには、T. Boonらの開発したgene-expression cloning法の改良法を用いた。
- 2) 癌腫としては日本人に多発する上皮癌(腺癌及び扁平上皮癌)を主な対象とし、HLAとしてはHLA-クラスI抗原を主対象として、その中で本邦で発現頻度の高いHLA-A24(癌患者の約6割)、HLA-A2(約4割)、HLA-A26(約2割)拘束性のCTL認識性癌退縮抗原とペプチドの同定を実施した。
- 3) 上記癌拒絶抗原の各種癌における蛋白レベルでの発現は、ポリクローナル抗体とウエスタンプロット法により実施した。mRNAレベルでの発現は、ノーザンプロット法によって解析した。癌種としては肺癌、頭頸部癌、脳腫瘍、食道癌、胃癌、乳癌、肝癌、大腸癌、骨腫瘍、腎癌、子宮癌、白血病及び卵巣癌にて解析した。
- 4) 上記にて同定した癌拒絶抗原内に存在するCTL株により認識されるペプチド抗原を同定し、それらを合成して癌患者リンパ球よりHLA拘束性キラーT細胞誘導能の有無を解析し、癌ワクチンとしての臨床応用の可能性について基礎的研究を実施した。
- 5) キラーT細胞の誘導能の明らかなペプチドについては、臨床応用可能なグレードのペプチド(GMPグレード)を米国MPS社に依頼し2~4g作製した。安全性やこれらの精製制度などを確認後、有害事象の有無とキラーT細胞誘導能の有無を主目的として、山名秀明分担研究者を中心として本久留米大学にて

各種癌を対象に臨床第I相試験を実施中である。

- 6) また上記癌拒絶抗原分子のうち、新規分子の生理的機能を解析する。例えば、SART-1遺伝子をcos細胞に過剰発現させると、細胞はM期に集積した後アポトーシスに陥るが、M期においてtwo-hybrid法やSART-1⁸⁰⁰、SART-1²⁶⁹蛋白に対するモノクローナル抗体を用いて解析する。SART-2、SART-3、ART-1、ART-4等の新規の遺伝子の生理的機能等についても同様の分子生物学的手法にて解明する。

C. 研究結果

- 1) SART-1ペプチド：SART-1抗原中にHLA-A24拘束性CTLを誘導できるペプチド分子SART-1⁶⁹⁰⁻⁶⁹⁸を同定した。HLA-A26サブタイプの全てにおいてSART-1⁷³⁶⁻⁷⁴⁴ペプチドがCTL誘導能を有することを明らかにした。また、腎癌、脳腫瘍、乳癌におけるSART-1抗原の発現を明らかにした。HLA-A24及びA26扁平上皮癌症例を対象に臨床第I相試験を実施中である。有害事象は全く認められず、また0.3mg投与群3例中1例において、癌特異免疫能増強が確認できた(添付資料3-1参照)。
- 2) SART-2ペプチド：SART-2遺伝子と同抗原ペプチドを解析した。100kdのSART-2抗原はERに選択的に局在し、扁平上皮癌の殆どと一部の肺癌に発現しており、一方の正常組織では、その蛋白発現が認められないことにより扁平上皮癌ワクチンとして臨床応用可能と判断され、婦人科領域扁平上皮癌に対して臨床第I相試験を実施中である。
- 3) SART-3ペプチド：SART-3遺伝子及び同抗原ペプチドを解析した。一方、各種癌におけるSART-3抗原の発現を明らかにした。また、two-hybrid法によりSART-3蛋白に結合する分子RNPS-1を同定した。RNPS-1分子はRNAの3側からのスプライシングを調節する分子として最近報告されたことより、SART-3はRNAの転写に関与する分子と考えられた。SART-3抗原のリン酸化に316番目のチロシンが関与していることも単

クローン抗体などを用いての実験にて明らかにした。さらに316番目のチロシンを含むペプチド分子がHLA-A24拘束性CTLのエピトープとなっているのみならず、HLA-A2拘束性CTLのエピトープでもあることを見出した。SART-3ペプチドは、大腸癌、乳癌症例を対象に臨床第I相臨床試験を実施中である。有害事象は、局所発赤、腫瘍以外は認められず、安全性が確認された。また、0.3mg投与群全例(3例)において癌特異免疫能の誘導、もしくは増強が確認された(添付資料3-1, 3-2, 3-3参照)。

4) サイクロフィリンBペプチド、癌抗原としてのサイクロフィリンB及び同抗原ペプチドを解析した。サイクロフィリンB₉₁₋₉₉ペプチドは、肺癌症例に対して臨床第I相試験中であるが、有害事象は局所発赤以外全く無く、安全性は確認された。また、1mgもしくは3mg投与5例において、CTL誘導もしくは増強が確認された。

5) ART-1ペプチド:ART-1遺伝子と同抗原ペプチドを解明した。新規の核蛋白であるART-4抗原は、肺癌とりわけ腺癌に高発現していることから、肺腺癌ワクチンとして有用と考えられる。

6) ART-4ペプチド:ART-4遺伝子と同抗原ペプチドを解明した。42kdの核蛋白であるART-4抗原は新規の遺伝子によりコードされており、癌細胞にのみ蛋白発現が認められる。ART-4ペプチドは、卵巣癌に対して臨床第I相試験を実施中である。

7) SART-5ペプチド:癌拒絶抗原としてSART-5(P1-9)抗原のmRNAレベルでの各種癌における発現と同抗原ペプチドを解明した。P1-9は、serpinのfamilyでありアポトーシスをブロックする機能が知られているが、その蛋白分子由来のペプチドがCTLにより認識されることは、抗腫瘍免疫の分子機構の新知見と考えられる。

8) HLA-A2拘束性癌拒絶抗原遺伝子クローニングとCTLエピトープの同定:大腸癌局所由来HLA-A2拘束性CTL株を樹立し、同CTLの認識する癌拒絶抗原遺伝子をPanc-1腺癌細胞株cDNAライブラリーより12

種類(6つの新規を含む)をクローニングし、それらの全塩基配列、各種癌における発現、ペプチド分子などについて解析中である。また上記CTL株を用いて、サイクロフィリンB及びSART-3抗原内に各々2ヶ所HLA-A2拘束性CTLを誘導できるペプチド部分を同定した。

D. 考察

1) これまでに同定した癌拒絶抗原の生理的機能及びHLA-クラスI分子上に提示される生物学的意義についての考察:従来、癌細胞上に発現される抗原は自己抗原ではなく、癌細胞に特異的に発現する抗原と想定されていた。確かにそのような抗原もこれまでに同定されたが、メラノーマ等においては自己抗原が主として同定されている。本研究により同定された癌共通抗原は、全て自己抗原であり、正常組織には蛋白レベルで発現されておらず、癌細胞に選択的に発現されているものであった。mRNAレベルでは普遍的に発現されているので、post-transcriptionalもしくは、post-translationalな調節が上記の癌拒絶抗原においては行われている可能性が高く、今後の研究課題として重要と考えられる。従って、新規に同定したSART-1, SART-2, SART-3, ART-1及びART-4遺伝子の生理的機能の解明は不可欠と考えられ、現在その研究を遂行中である。

2) これまでに同定した癌拒絶抗原の癌ペプチドとしての臨床応用についての考察・山名秀明分担研究員による考察を参照して下さい。

3) 新規癌拒絶抗原遺伝子の同定 これまでは主としてHLA-A24拘束性CTL株を用いて抗原遺伝子の同定を実施し、一定の研究成果(8つの遺伝子、内5つの新規)が得られた。

HLA-A24は日本人の6割を占めるアレルである。従って、今後更に多くの遺伝子を同定する予定である。

一方、HLA-A2拘束性CTL株により認識される癌拒絶抗原遺伝子の同定において、今

年度は多くの成果をあげた。さらに、大腸癌局所由来 HLA-A2 拘束性 CTL 株を樹立し、同 CTL の認識する癌拒絶抗原遺伝子を Panc-1 腺癌細胞株 cDNA ライブラリーより 12 種類 (6 つの新規を含む) をクローニングし、それらの全塩基配列、各種癌における発現、ペプチド分子などについて解析中である。また、上記の CTL 株を用いてサイクロフィリン B 及び SART-3 抗原内に各々 2ヶ所、HLA-A2 拘束性 CTL を誘導できるペプチド部分を同定した。HLA-A2 は、日本人の 4割、欧米人の 5割、黒人の 3割に発現している。また、世界的にもメラノーマ以外の HLA-A2 拘束性ペプチドワクチンは稀であり、これらのペプチド分子は世界中で使用可能な上皮性癌ワクチンとして期待される。HLA-A24、-A2、HLA-A26 について多い、HLA-クラス I A アレル (A11, A31, A33) に拘束される CTL 株の樹立については今後の課題として残される。

E. 結論

計画通りに HLA-A24 拘束性扁平上皮癌由来拒絶抗原遺伝子 5 種類 (SART-1 ~ SART-5) 及び肺腺癌由来癌拒絶抗原遺伝子 3 種類 (サイクロフィリン B、ART-1、ART-4) の解析と、それらにコードされるペプチドシークエンスの決定及び、それらの *in vitro* におけるキラー T 細胞誘導能を決定し、予想を超える成果をあげたものと考えられる。さらに、HLA-A2 拘束性扁平上皮癌及び腺癌拒絶抗原遺伝子とそれにコードされるペプチドの同定と CTL 誘導能の解析においても多くの成果を得た。また、HLA-A24 陽性上皮癌症例 (肺癌、食道癌、大腸癌、乳癌、子宮癌及び卵巣癌) に対して、本研究により同定された 13 種類のペプチドを用いて臨床第 I 相試験を実施中である。その詳細は山名分担員からの報告に譲るが、これまでのところ安全性は確認され、またペプチドによる癌特異免疫

能の増強が認められるなど順調に経過している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yang, D, Nakao, M, Shichijo, S, Sasabumi, T, Takasu, H, Matsumoto, H, Mori, K, Hayashi, A, Yamana, H, Shirouzu, K, and Itoh, K. A New gene coding for a protein possessing shared tumor epitopes capable of inducing cytotoxic T lymphocytes in cancer patients. *Cancer Research*, 59 4056-4063, 1999
- 2) Gomi, S, Nakao, M, Nuyra, F, Imamura, Y, Kawano, K, Nishizaka, S., Hayashi, A, Sobao, Y., Oizumi, K, and Itoh, K. A cyclophilin B gene encodes antigenic peptides recognized by HLA-A24-restricted and tumor-specific CTLs. *J Immunol*, 163 4994-5004, 1999
- 3) Yamada, A, Kubo, K, Takeshita, T, Harashima, N, Kawano, K, Sagawa, K, Sugamura, k, Itoh, K. Molecular cloning of a glycosylphosphatidylinositol anchored molecule CDw108. *J Immunology*, 152: 4094-4100, 1999
- 4) Kawamoto, M, Shichijo, S, Imai, Y., Imaizumi, T., Koga, T, Yanaga, H, Itoh, K. Expression of the SART1 tumor-rejection antigen in breast cancer. *Int J Cancer*, 80 64-67, 1999
- 5) Kikuchi, M, Nakao, M, Inoue, Y, Matsunaga, K., Shichijo, S, Yamana, H, Itoh, K. Identification of a SART1-derived peptide capable of inducing the HLA-A24-restricted and tumor-specific

- cytotoxic T lymphocytes *Int J Cancer*, 81 459-466, 1999
- 6) Yang, D, Hiromatsu, Y., Hoshino, T, Inoue, Y, Itoh, K, Nonaka, K. Dominant infiltration of Th 1-type CD 4+ T cells at the retroorbital space of patients with thyroid-associated ophthalmopathy THYRIOD 9 305-310, 1999
 - 7) Oiso, M, Eura, M, Takiguchi, M, Sobao, Y., Masuyama, K., Nakashima, M, Itoh, K, and Ishikawa, T A newly identified MAGE-3-derived epitope recognized by HLA-A24 restricted cytotoxic T lymphocytes *Int J Cancer* 81 387394, 1999.
 - 8) Yamada, A, Kawano, K, Harashima, N, Niya, F, Nagai, K, Kobayashi, T, Ushijima, K, Nishida, T, and Itoh, K. Study of HLA-class I-restriction and directed antigens of cytotoxic T lymphocytes at the tumor sites of ovarian cancer *Can Immunol Immunotherapy*, 48 147152, 1999
 - 9) Seki, N., Kamizono, S, Yamada, A, Higuchi, T, Matsumoto, H, Niya, F, Kimura, A, Tsuchiya, K, Suzuki, R, Date, Y, Tomita, T, Itoh, K, and Ochi, T Polymorphisms in the 5'-flanking region of tumor necrosis factor- α gene in patients with rheumatoid arthritis *Tissue Antigen*, 54 194-197 1999
 - 10) Seki, N, Yamaguchi, K, Yamada, A, Kamizono, S, Sugita, S, Taguchi, C, Matsuoka, H, Matsumoto, H, Nishizaka, S, Itoh, K, and Mochizuki, M Polymorphism in the 5'-flanking region of tumor necrosis factor- α gene and susceptibility to human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) uveitis *J Inf Dis*, 180 880-883, 1999
 - 11) Kamizono, S, Yamada, A, Higuchi, T, Kato, H, and Itoh, K. Analysis of tumor-necrosis factor- α production and polymorphisms of the tumor necrosis factor- α gene in individuals with a history of Kawasaki disease *Pediatrics International*, 41 341-345, 1999
 - 12) Matsunaga, K, Nakao, M, Masuoka, K, Inoue, Y, Gouhara, R, Imaizumi, T, Nishizaka, S, and Itoh, K. Cytokines required for induction of histocompatibility leukocyte antigen-class I-restricted and tumor-specific cytotoxic T lymphocytes by a SART1-derived peptide. *JJCR*, 90 1007-1015, 1999
 - 13) Imaizumi, T, Kuramoto, T, Matsunaga, M, Shichijo, S, Yutani, S, Ozumi, K, and Itoh, K. Expression of the tumor rejection antigen SART1 in brain tumors *Int J Cancer*, 83 760-764, 1999.
 - 14) Date, Y, Seki, N, Kamizono, S, Higuchi, T, Hirata, T, Miyata, K, Ohkuni, M, Tatsuzawa, O, Yokota, S, Joo, K, Ueda, K, Sasazuki, T, Kimura, A, Itoh, K, and Kato, H, Identification of a genetic risk factor for systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 5'-flanking region of the TNF gene and HLA genes *Arthritis & Rheumatism*, 42 2577-2582, 1999
 - 15) Nakao, M, Shichijo, S, Imaizumi, T, Inoue, Y, Matsunaga, K, Yamada, A, Kikuchi, M, Tsuda, N, Takamori, S, Yamana, H, Fujita, H, and Itoh, K. Identification of a gene coding for a new

- squamous cell carcinoma antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes *J Immunol* 164 2565-2574 2000
- 16) Harada, K, Yamada, A., Mine, T, Kawagoe, N, Takasu, H, and Itoh, K. Characterization of a gene for a murine homologue of the human tumor-rejection antigen SART3 *JJCR*, 91 239-247, 2000
 - 17) Hamaguchi, K, Kimura, A, Seki, N, Higuchi, T, Yasunaga, S, Takahashi, M, Sasazuki, T, Kusuda, Y, Okada, T, Itoh, K, and Sakata, T, Analysis of tumor necrosis factor- α promoter polymorphism in type 1 diabetes HLA-B and DRB1 allele are primarily associated with the disease in Japanese. *Tissue Antigen*, 55 10-16, 2000.
 - 18) Seki, N, Yamada, A, Seufuji, Y, Mine, T., Yoshimura, A, Tanaka, S, Gomi, S, Koufujii, K, and Itoh, K. Establishment and epitope analysis of allo-specific cytotoxic T lymphocytes at a tumor site recognizing a spouse's HLA-A0206 molecule *Am J Reprod Immunol* 43 167-173, 2000
 - 19) Kawagoe, F, Yamada, A, Matsumoto, H, Ito, M, Ushijima, K, Nishida, T, Yakushiji, M, and Itoh, K. Serum MAGE-4 protein in ovarian cancer patients *Gynecologic Oncology*, 76 336- 339, 2000
 - 20) Nuyya, F, Shichijo, S, Nishizaka, S, Matsunaga, K, Koufujii, K., Mori, M, Katai, H, Yamana, H, and Itoh, K. Expression of SART3 tumor-rejection antigen in gastric cancers *JJCR*, 91.337-342, 2000
 - 21) Inoue, Y, Nakao, M, Matsunaga, K, Kikuchi, M, Gomi, S, Toh, U, Takamori, S, Yamana, Y, and Itoh, K. Induction of HLA-A26-restricted and tumor-specific cytotoxic T lymphocytes by a single peptide of the SART1 antigen in cancer patients with different A26 subtypes *J. Immunotherapy*, in press, 2000
 - 22) Murayama, K., Kobayashi, T, Matsunaga, K, Kuramoto, T, Shigemori, A, Shichijo, S, and Itoh, K. Expression of SART3 tumor-rejection antigen in brain tumors and induction of CTLs by its peptides *J Immunotherapy*, in press, 2000
 - 23) Shin-taku, I, Kawagoe, N, Yutani, S, Hoshi, S, Orikasa, S, Yoshizumi, O, and Itoh, K. Expression of SART1 tumor-rejection antigen in renal cell carcinoma (*Urol Res* in press, 2000
 - 24) Sasatomi, T., Yamana, H., Shichijo, S, Tanaka, S, Okamura, T, Ogata, Y., Shirouzu, K., and Itoh, K. Expression of SART1 tumor-rejection antigen in colorectal cancers *Colon and Rectum*, in press 2000
 - 25) Mine, T, T, Harada, K, Matsumoto, T, Yamana, H, Itoh, K, and Yamada, A Expression of CDw108 antigen during T cell development *TissueAntigen*, in press, 2000
 - 26) Kamazono, S, Yamada, K, Seki, N, Higuchi, T, Kimura, A, Nonaka, K, and Itoh, K. Susceptible locus for obese Type 2 diabetes mellitus in the 5' flanking region of the tumor necrosis factor α gene, *Tissue Antigen*, in press, 2000

2. 著書他

- 1) 伊東恭悟・ペプチド抗原を用いた特異的癌免疫療法. 新しい癌免疫化学療法の指針. 佐治重豊、峠 哲哉 編: 医薬ジャーナル社 212-219, 1999.
- 2) 伊東恭悟: 卵巣悪性腫瘍と免疫. 新女性医学大系 36. 卵巣・卵管の悪性腫瘍. 武竹雄二、青野敏博、麻生武志、中野仁雄、野澤史朗 編: 中山書店 51-63, 1999.
- 3) 伊東恭悟: 将来の展望. 新女性医学大系 36. 卵巣・卵管の悪性腫瘍. 武谷雄二、青野敏博、麻生武志、中野仁雄、野澤史朗 編: 中山書店 284-291, 1999.
- 4) 伊東恭悟. 腫瘍免疫学. ベッドサイド泌尿器科学. 吉田 修 編: 南江堂 397-401, 1999.
- 5) 伊東恭悟、七條茂樹、山名秀明: ヒト癌特異的キラーT 細胞により認識される抗原 1. 免疫・Immunology Frontier 9: 129-140, 1999.
- 6) 伊東恭悟、七條茂樹、山名秀明: ヒト癌特異的キラーT 細胞により認識される抗原 2. 免疫・Immunology Frontier 9: 195-204, 1999.
- 7) Shichijo, S, Nakao M, Imai, Y, Takasu, H, Hayashi, A, Toh, U, Yamana, H, Itoh, K. A gene encoding squamous cell carcinoma antigens recognized by cytotoxic T lymphocyte Gann Monograph on Cancer Research, 48 43-51, 1999
- 8) 山名秀明、伊東恭悟: SART-1 抗原ペプチドを用いた癌ワクチン療法. 医学のあゆみ 190 129-133, 1999

3. 学会発表

- 1) 小林照忠、伊藤雅昭、原嶋奈々江、七條茂樹、伊東恭悟: HLA-A2 拘束性キラーT細胞が認識する SART-1 抗原ペプチドの解析. 第 58 回日本癌学会総会. 9/29-10/1/99. 広島.
- 2) 古賀千尋、亀山忠光、伊東恭悟: がん患者への QOL と NK 活性. 第 58 回日本癌学会総会. 9/29-10/1/99. 広島.
- 3) 江浦正郎、近松一朗、大磯正剛、桂文裕、伊東恭悟: 頭頸部癌における癌抗原ペプチド特異的 CTL の誘導. 第 58 回日本癌学会総会. 9/29-10/1/99. 広島.
- 4) 唐宇飛、山名秀明、田中優一、久保田雅博、白水和雄、伊東恭悟: 食道癌特異的 adoptive immunotherapy としての自己活性化リンパ球局所注入後の末梢血リンパ球に及ぼす影響. 第 58 回日本癌学会総会. 9/29-10/1/99. 広島.
- 5) 河野光一郎、五味慎也、田中耕二、津田尚武、伊東恭悟: HLA-A2402 拘束性 CTL 株に認識される癌拒絶抗原 ART-4 の同定とその解析. 第 58 回日本癌学会総会. 9/29-10/1/99. 広島.
- 6) 原嶋奈々江、田中耕二、笹富輝男、七條茂樹、伊東恭悟: HLA-A24 拘束性癌特異的 CTL に認識される lck 遺伝子産物の解析. 第 58 回日本癌学会総会. 9/29-10/1/99. 広島.

7) 原田健司、楊大木、七條茂樹、中尾真修、伊東恭悟：ヒト癌拒絶抗原：SART-3 のマウスホモログ遺伝子のクローニングと解析。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

8) 今泉登史宏、倉本晃一、松永和子、重森 稔、大泉耕太郎、伊東恭悟：脳腫瘍における癌拒絶抗原(SART1, 2, 3)の発現。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

9) 岡村寅彦、七條茂樹、楊 大木、伊東恭悟、古賀稔啓、白水和雄：ヒト乳癌における癌拒絶抗原 SART-3 抗原の発現。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

10) 合原るみ、七條茂樹、中尾真修、増岡和宏、一木昌郎、大泉耕太郎、伊東恭悟：肺癌における癌拒絶抗原 SART2, SART3 の発現。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

11) 笹富輝男、宮城佳昭、七條茂樹、山名秀明、緒方裕、白水和雄、伊東恭悟：ヒト大腸癌組織における癌拒絶抗原 SART-1 および SART-3 の発現。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

12) 川越伸俊、新宅一郎、江藤弘、野田進士、伊東恭悟：ヒト腎細胞癌における癌拒絶抗原の発現。第58回日本癌学会総会。9/29-10/1/99。広島。

13) 田中聖子、河野光一郎、七條茂樹、山田亮、西田敬、伊東恭悟。ヒト卵巣癌における癌拒絶抗原の発現。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

14) 津田尚武、七條茂樹、坂本優、伊東恭悟、西田敬、嘉村敏治：ヒト子宮癌における癌拒絶抗原の発現。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

15) 村山久美子、石田漂太、松永和子、小宮節郎、伊東恭悟：ヒト骨肉腫における癌拒絶抗原(SART-1, 2, 3)の解析。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

16) 中尾真修、松永和子、井上佳子、増岡慈、七條茂樹、伊東恭悟 HLA-A24 拘束性癌拒絶抗原 SART-2 の解析。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

17) 片山貴文、七條茂樹、勝本貴子、今井康久、原田健司、伊東恭悟：扁平上皮癌由来癌拒絶抗原遺伝子 SART1 の生物学的機能解析。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

18) 山田亮、河野光一郎、原嶋奈々江、新谷文彦、西田敬、伊東恭悟：卵巣癌特異的細胞傷害性T細胞のHLA拘束性と認識抗原の解析。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

19) 由谷 茂、田中正俊、七條茂樹、佐田通夫、伊東恭悟：肝細胞癌予知マーカーとしての血清中MAGE-4蛋白の有用性。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

20) 西坂慎也、五味慎也、七條茂樹、原田健司、河野光一郎、伊東恭悟・HLA-A2402 拘束性 CTL により認識される新規癌抗原 ART-1 ペプチドの解析、第58回日本癌学会総会。9/29-10/1/99。広島。

21) 新谷文彦、伊東恭悟、森正樹、片井均、孝富士喜久生、山名秀明、白水和雄：ヒト胃癌における癌拒絶抗原 SART1-1, SART-3 抗原の発現。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

22) 伊藤雅昭、小林照忠、七條茂樹、伊東恭悟：大腸癌局所におけるHLA-class I

拘束性キラーT細胞株の樹立、及びそれらに認識される抗原の解析。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

23) 七條茂樹、由谷 茂、井上佳子、田中正俊、佐田通夫、伊東恭悟：肝細胞癌における癌拒絶抗原 SART-1 の発現。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

24) 小林照忠、伊藤雅昭、原嶋奈々江、七條茂樹、伊東恭悟：HLA-A2 拘束性キラーT細胞が認識する SART-1 抗原ペプチドの解析。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

25) 井上佳子、中尾真修、松永和子、増岡・菊地 慈、山名秀明、伊東恭悟：SART1 ペプチドによるサブタイプの異なる HLA-A26 陽性健康人及び癌患者末梢血リンパ球からの CTL の誘導。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

26) 松永和子、中尾真修、増岡・菊地慈、井上佳子、七條茂樹、伊東恭悟：SART1 由来ペプチドによる HLA class I 拘束性、腫瘍特異的 CTL の誘導に必要なサイトカインの検討。第58回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

27) Itoh, K., Shichijo, S., Nakao, M., Gomi, S., Yamana, H.: Genes encoding antigenic peptides of human epithelial cancers recognized by cytotoxic T lymphocytes. The 27th meeting of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, ISOBM 1999, Oct 31-Nov 4, Kyoto

28) 山田亮、峯孝志、原田健司、松本知子、伊東恭悟：マウス CDw108 遺伝子のクローニングと T 細胞分化過程における発現の解析。

第29回日本免疫学会総会・学術集会、12/1-12/3/99。京都。

29) 太田正穂、勝山善彦、木村彰方、伊東恭悟、成瀬妙子、猪子英俊。慢性関節リウマチの疾患感受性遺伝子の解析。第29回日本免疫学会総会・学術集会、12/1-12/3/99。京都。

30) 原嶋奈々江、清水佳奈子、田中耕二、山田亮、七條茂樹、伊東恭悟：p56lck 由来ペプチドによる HLA-A24 拘束性癌特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導と機能解析。第29回日本免疫学会総会・学術集会、12/1-12/3/99。京都。

31) 井上佳子、加藤和則、武井正夫、高上洋一、柿添忠生、伊東恭悟、若杉尋：PAP 由来 HLA-A2402 結合性ペプチドを用いた前立腺癌特異的 T 細胞の誘導。第29回日本免疫学会総会・学術集会、12/1-12/3/99。京都。

32) 勝本貴子、七條茂樹、原田健司、伊東恭悟：ヒト扁平上皮癌拒絶抗原遺伝子 (SART1) の、マウスホモログ genomic DNA のクローニングとその解析。第29回日本免疫学会総会・学術集会、12/1-12/3/99。京都。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

1) 特許名：「TNF- α プロモーターが関与す疾患の遺伝子診断」

特許番号 (出願年月日)：

9-134973 号 (1997/5/26)

PCT/JP97/04304 (1997/11/26)

9-173900 号 (1997/5/26)

PCT/JP98/02270 (1998/5/25)

2) 特許名：「ヒト癌退縮抗原タンパク質 (SART-2)」

特許番号 (出願年月日)：

- 10-126398号(1998/5/8)
- 3) 特許名:「CDw108をコードする遺伝子」
特許番号(出願年月日):
10-239687号(1998/8/26)
- 4) 特許名:「ヒト癌退縮抗原タンパク質(ART-4)」
特許番号(出願年月日):
10-291702号(1998/10/14)
- 5) 特許名:「SART-1由来のHLA-A2拘束性腫瘍抗原ペプチド」
特許番号(出願年月日):
10-212940号(1998/7/28)
PCT/JP99/04010(1999/7/27)
- 6) 特許名:「新規な腫瘍抗原タンパク質SART-3及びその腫瘍抗原」
特許番号(出願年月日):
10-242660号(1998/8/28)
PCT/JP99/04622(1999/8/27)
- 7) 特許名:「サイクロフィリン B由来の抗原ペプチド」
特許番号(出願年月日):
10-178449号(1998/6/25)
PCT/JP99/03360(1999/6/24)
- 8) 特許名:「SART-1由来の腫瘍抗原ペプチド」
特許番号(出願年月日):
10-196152号(1998/7/10)
PCT/JP99/03659(1999/7/7)
- 9) 特許名:「新規な腫瘍抗原タンパク質ART-1及びその腫瘍抗原ペプチド」
特許番号(出願年月日):
10-341253号(1998/12/1)
- 10) 特許名:「腫瘍抗原タンパク質、その遺伝子および腫瘍抗原ペプチド」
特許番号(出願年月日):
8-168429号(1996/6/7)
8-287572号(1996/10/8)
8-330424号(1996/11/25)
PCT/JP97/01893(1997/6/4)
- 11) 特許名:「腫瘍抗原ペプチド誘導体」
特許番号(出願年月日):
9-335745号(1997/12/5)
PCT/JP98/05430(1997/12/2)
- 12) 特許名:「腫瘍抗原タンパク質及びその遺伝子並びにその利用」
特許番号(出願年月日):
9-356895号(1997/12/25)
PCT/JP98/05809
- 13) 特許名:「腫瘍抗原ペプチド活性を有する酵母由来のペプチド」
特許番号(出願年月日):
11-50831号(1999/2/26)
- 14) 特許名:「腫瘍抗原(Lck)」
特許番号(出願年月日):
11-222101号(1999/8/5)
- 15) 特許名:「腫瘍抗原(PI-9)」
特許番号(出願年月日):
11-374322号(1999/12/28)
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

久留米大学にて実施中及び実施予定の癌抗原ペプチドを用いた第 I 相臨床試験

(2000年2月3日現在)

	ペプチド	対象(HLA)	予定症例数 (うち終了例) [予定期間]	プロトコール
1	SART-1ペプチド (1種類)	高度進行食道及び 肺の扁平上皮癌 (A24)	9例(3例) [1999 7~ 2000 12]	IFAとともに0.3mg or 1mg or 3mg各々3症例 皮下3回、2週毎 (希望により4回目よりは追加のペプチド及びIL-2投与予定)
2	SART-3ペプチド (2種類)	高度進行大腸癌 及び乳癌(A24)	12例(4例) [1999 8~ 2000 12]	IFAとともに0.3mg or 1mg or 3mg各々4症例 皮下3回、2週毎 (希望により4回目よりは追加のペプチド及びIL-2投与予定)
3	CyclophilinB ペプチド(4種類)	高度進行肺癌	12例(6例) [1999 7~ 2000 12]	1) IFAとともに非改変体2ペプチド 1mg or 3mg各々3症例 2) IFAとともに部分改変体2ペプチド 1mg or 3mg各々3症例 皮下3回、2週毎 (希望により4回目よりは追加のペプチド及びIL-2投与予定)
4	SART-2ペプチド (3種類)	再発婦人科 扁平上皮癌(A24)	10例(0例) [2000 3~ 2001 8]	IFAとともに1mg or 3mg各々5症例 皮下3回、2回毎→皮下6回投与し その翌日IL-2(35万u)点滴静注 2週毎
5	ART-4ペプチド (2種類)	扁平上皮癌を除く 再発婦人科癌(A24)	10例(0例) [2000 3~ 2001 8]	IFAとともに1mg or 3mg各々5症例 皮下3回、2回毎→皮下6回投与し その翌日IL-2(35万u)点滴静注 2週毎
6	Lckペプチド (3種類)	Lck陽性癌を有する 転移性上皮癌(A24)	10例(0例) [2000 3~ 2001 8]	IFAとともに1mg or 3mg各々5症例 皮下3回、2週毎 (希望により4回目よりは追加のペプチド及びIL-2投与予定)
7	SART-1ペプチド (1種類)	SART-1 ₂₅₉ 陽性の 高度進行癌(A26)	8例(0例) [2000 3~ 2001 8]	IFAとともに1mg or 3mg各々4症例 皮下3回、2週毎 (希望により4回目よりは追加のペプチド及びIL-2投与予定)

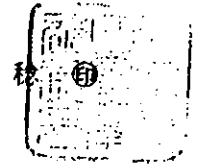
(様式 3)

審 査 結 果 通 知 書

平成 11 年 3 月 9 日

申請者
山名 秀明 殿

久 留 米 大 学
医学部長 森 松



研究番号 9817

研究題目 肺及び食道の高度進行・再発扁平上皮がんに対するSART
-1ペプチドワクチンの第1相試験

研究者 山名 秀明 (主任研究者) 外科学
藤田 博正他1名 (分担研究者) 外科学

上記 ○研究計画
公表申請 を平成 11 年 2 月 15 日の久留米大学医学部倫理委員会

審査結果をふまえ、下記のように判定したので通知します。

記

判 定	○承認する 条件付きで承認する 変更を勧告する 承認しない 該当しない
条件又は 変更に関 する委員 会の意見	(This area is currently blank in the provided image)

(様式3)

審査結果通知書

平成11年 4月2/日

申請者
白水 和雄 殿久留米大学
医学部長 森 松

研究番号 9904

研究題目 大腸及び乳腺の高度進行・再発腺癌に対するSART-3ペプチドワクチンの第1相試験

研究者 白水 和雄 (主任研究者) 外科学
緒方 裕他 (分担研究者) 外科学

上記○研究計画
公表申請を平成11年 4月19日の久留米大学医学部倫理委員会

審査結果をふまえ、下記のように判定したので通知します。

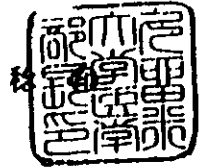
記

判定	承認する ○条件付きで承認する 変更を勧告する 承認しない 該当しない
条件又は 変更に関 する委員 会の意見	動物実験を必要としない旨を記載した文書(手紙等)の写しを添付して下さい

(様式 3)

審 査 結 果 通 知 書

平成 11 年 5 月 21 日

申請者
大泉 耕太郎 殿久留米大学
医学部長 森 松

研究番号 9905

研究題目 高度進行・再発肺癌に対するマイクロリソ-BAFドワックの第1相試験

研究者 大泉 耕太郎 (主任研究者) 内科学(1)
一木 昌郎 (分担研究者) 内科学(1)上記 ○研究計画
公表申請 を平成 11 年 5 月 17 日の久留米大学医学部倫理委員会

審査結果をふまえ、下記のように判定したので通知します。

記

判 定	○承認する	条件付きで承認する	
	変更を勧告する	承認しない	該当しない
条件又は 変更に関 する委員 会の意見			

(様式 3)

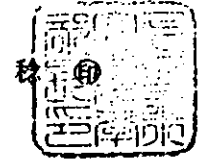
審 査 結 果 通 知 書

平成 12 年 1 月 5 日

申請者
嘉村 敏治 殿

久 留 米 大 学

医学部長 森 松



研究番号 9925

研究題目 婦人科扁平上皮癌の再発症例に対するSART-2ペプチドワクチンによるワクチン療法の臨床第I相試験

研究者 嘉村 敏治 (主任研究者) 産婦人科学
伊東 恭悟 (分担研究者) 免疫学
西田 敏 //

上記 ○研究計画 公表申請 を平成 11 年 12 月 20 日の久留米大学医学部倫理委員会

審査結果をふまえ、下記のように判定したので通知します。

記

判 定	○承認する	条件付きで承認する		
	変更を勧告する	承認しない	該当しない	
条件又は 変更に関 する委員 会の意見				

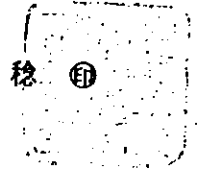
(様式 3)

審査結果通知書

申請者 嘉村 敏治 殿

平成 12 年 1 月 2 / 日

久留米大学
医学部長 森 松



研究番号 9928

研究題目 扁平上皮癌を除く婦人科癌再発症例に対するART-4
々々による々々療法臨床第I相試験

研究者 嘉村 敏治 (主任研究者) 産婦人科学
伊東 恭悟 (分担研究者) 免疫学
西田 敬 " 産婦人科学

上記○研究計画を平成12年 1月17日の久留米大学医学部倫理委員会
公表申請

審査結果をふまえ、下記のように判定したので通知します。

記

判定	<input type="radio"/> 承認する <input type="radio"/> 条件付きで承認する <input type="radio"/> 変更を勧告する <input type="radio"/> 承認しない <input type="radio"/> 該当しない
条件又は 変更に関 する委員 会の意見	

(様式 3)

審 査 結 果 通 知 書

平成 12 年 2 月 23 日

申請者
山名 秀明 殿

久 留 米 大 学
医学部長 森 松



研究番号 9930

標 題 Lck 陽性癌を有する転移癌症例に対するLck阻害剤による
有効療法の第 I 相試験

研 究 者 山名 秀明 (主任研究者) 外科学
伊東 恭悟 (分担研究者) 免疫学

上記 ○研究計画
公表申請 を平成 12 年 2 月 21 日の久留米大学医学部倫理委員会

審査結果をふまえ、下記のように判定したので通知します。

記

判 定	○承認する 条件付きで承認する 変更を勧告する 承認しない 該当しない
条件又は 変更に関 する委員 会の意見	

(様式 3)

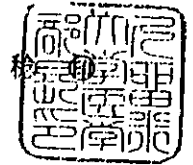
審査結果通知書

申請者
山名 秀明 殿

平成 12 年 2 月 23 日

久留米大学

医学部長 森 松



研究番号 9931

標 題 高度進行再発扁平上皮癌に対するSART-1736-744の第1相試験

研 究 者 山名 秀明 (主任研究者) 外科学
伊東 恭悟 (分担研究者) 免疫学

上記 ○研究計画
公表申請 を平成 12 年 2 月 21 日の久留米大学医学部倫理委員会

審査結果をふまえ、下記のように判定したので通知します。

記

判 定	<input type="radio"/> 承認する <input type="radio"/> 条件付きで承認する <input type="radio"/> 変更を勧告する <input type="radio"/> 承認しない <input type="radio"/> 該当しない
条件又は 変更に関 する委員 会の意見	