

表1 ペプチドワクチン投与癌患者末梢血リンパ球中におけるキラーT細胞前駆体数の変動

臨床試験	癌種(患者No.)	投与ペプチド(量及び回数)	キラーT細胞前駆体数		
			投与前	投与後	増加の有無(倍数)
SART-1ペプチド	食道癌(1)	EYRGFTQDF(0.3mg×2回/皮下)	検出限界以下 (<1/30000)	検出限界以下 (<1/30000)	無
	食道癌(2)	EYRGFTQDF(0.3mg×2回/皮下)	検出限界以下	検出限界以下	無
	食道癌(3)	EYRGFTQDF(0.3mg×3回/皮下)	1/1397	1/630	有(2.2倍)
SART-3ペプチド	大腸癌(1)	VYDYNCHVDL(0.3mg×3回/皮下)	1/1351	1/1564	無
	大腸癌(2)	VYDYNCHVDL(0.3mg×3回/皮下)	1/2087	1/626	有(3.3倍)
	大腸癌(3)	VYDYNCHVDL(0.3mg×3回/皮下)	検出限界以下	検出限界以下	無
	乳癌(1)	VYDYNCHVDL(0.3mg×4回/皮下)	検出限界以下	検出限界以下	無
	乳癌(1)	AYIDFEMKI(0.3mg×3回/皮下)	検出限界以下	1/630	有(>48倍)
	肺癌(1)	DFMIQGGDF(1mg×3回/皮下)	1/1662	1/319	有(5.2倍)
サイクロフィリンB ペプチド	肺癌(2)	DFMIQGGDF(1mg×3回/皮下)	検出限界以下	1/630	有(>48倍)
	肺癌(3)	DFMIQGGDF(1mg×3回/皮下)	1/2275	1/628	有(3.6倍)
	肺癌(4)	DFMIQGGDF(3mg×3回/皮下)	検出限界以下	1/159	有(188倍)
	肺癌(5)	DFMIQGGDF(3mg×3回/皮下)	1/2731	1/218	有(12.5倍)
	肺癌(6)	DFMIQGGDF(3mg×3回/皮下)	検出限界以下	1/162	有(185倍)

表2 ペプチドワクチン投与患者末梢血リンパ球中の投与ペプチド特異的キラーT細胞前駆体数の変動

臨床試験	癌種(患者No.)	投与ペプチド(量及び回数)	投与ペプチド特異的キラーT細胞前駆体数		
			投与前	投与後	増加の有無(倍数)
SART-1ペプチド	食道癌(3)	EYRGFTQDF(0.3mg×3回/皮下)	1/5730	1/1804	有(>3.1倍)
	大腸癌(1)	VYDYNCHVDL(0.3mg×3回/皮下)	1/15510	1/2340	有(6.6倍)
	大腸癌(2)	VYDYNCHVDL(0.3mg×3回/皮下)	検出限界以下	1/1464	有(>20.5倍)
SART-3ペプチド	大腸癌(3)	VYDYNCHVDL(0.3mg×3回/皮下)	NT(not tested)	NT	NT
	乳癌(1)	AYDFEMKI(0.3mg×3回/皮下)	検出限界以下	1/635	有(47.2倍)
	肺癌(1)	DFMIQGGDF(1mg×3回/皮下)	検出限界以下(<1/30000)	1/3629	有(>8.3倍)
サイクロフィリンB ペプチド	肺癌(2)	DFMIQGGDF(1mg×3回/皮下)	検出限界以下	1/5246	有(>5.7倍)
	肺癌(3)	DFMIQGGDF(1mg×3回/皮下)	検出限界以下	1/1946	有(>15.4倍)
	肺癌(4)	DFMIQGGDF(3mg×3回/皮下)	検出限界以下	1/657	有(>45.7倍)
	肺癌(5)	DFMIQGGDF(3mg×3回/皮下)	NT	1/5155	NT
	肺癌(6)	DFMIQGGDF(3mg×3回/皮下)	検出限界以下	NT	NT

表3-1 SART-3 ペプチド投与によるCTL誘導の際に認められる随伴効果

患者	投与ペプチド (量及び回数)	CTL前駆体数						
		HLA-A24拘束性特異的CTL		SART-3 <sub>108-118</sub>		SART-3 <sub>315-323</sub>		
		投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	
大腸癌(1)	SART-3 <sub>108-118</sub> (0.3mg × 3回/皮下)	1/1351	1/1564	<1/15510	1/2340	NT (Not Tested)	1/633	1/649
大腸癌(2)	SART-3 <sub>108-118</sub> (0.3mg × 3回/皮下)	1/2087	1/626	<1/30000	1/1464	NT	1/14429	1/584
大腸癌(3)	SART-3 <sub>108-118</sub> (0.3mg × 3回/皮下)	検出限界以下	検出限界以下	NT	NT	NT	NT	NT
乳癌(1)	SART-3 <sub>108-118</sub> SART-3 <sub>315-323</sub> (0.3mg × 3回/皮下)	<1/30000	1/630	NT	<1/30000	NT	1/635	<1/30000

表3-2 サイクロフィリンB 投与によるCTL誘導の際に認められる随伴効果

患者	投与ペプチド (量及び回数)	CTL前駆体数						
		HLA-A24拘束性特異的CTL		CypB <sub>84-92</sub>		CypB <sub>91-99</sub>		
		投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	
肺癌(1)	CypB <sub>91-99</sub> (1mg × 3回/皮下)	<1/1662	1/319	<1/4492	NT	<1/30000	1/3629	NT
肺癌(2)	CypB <sub>91-99</sub> (1mg × 3回/皮下)	1/30000	1/630	1/6986	NT	<1/30000	1/5246	NT
肺癌(3)	CypB <sub>91-99</sub> (1mg × 3回/皮下)	1/2275	1/628	1/12448	NT	<1/30000	1/1946	NT
肺癌(4)	CypB <sub>91-99</sub> (3mg × 3回/皮下)	<1/30000	1/159	<1/30000	1/657	<1/30000	1/659	<1/30000
肺癌(5)	CypB <sub>91-99</sub> (3mg × 3回/皮下)	1/2731	1/218	NT	1/2967	NT	1/5155	1/1808
肺癌(6)	CypB <sub>91-99</sub> (1mg × 3回/皮下)	<1/30000	1/162	NT	NT	NT	NT	NT

## 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

分担研究者 山名秀明 久留米大学医学部外科学

研究要旨： 主任研究者（伊東恭悟）と共同で同定した 11 種類の HLA A24 拘束性ペプチド分子、2 種類の部分ペプチド及び 1 種類の HLA-A26 拘束性分子については、本学大学病院にて臨床第 I 相試験を平成 11 年 7 月より実施中である。対象疾患症例は、インフォームドコンセントの文書確認のできた高度進行上皮癌（肺癌、大腸癌、食道癌、乳癌、子宮癌及び卵巣癌）症例である。本学倫理委員会にて承認を得た 7 つのプロトコールの元に実施されている。平成 12 年 3 月 3 日現在において、13 症例が修了し有害事象は局所発赤、腫瘍以外全く認められていない。但し、投与前のアレルギー試験（皮内反応による）において、サイクロフィリン B<sub>84-92</sub> に対して 3 症例中 3 症例が、また SART-3<sub>315-323</sub> ペプチドに対して 5 症例中 3 症例が陽性（30 分後に局所発赤が見られ I 型アレルギーと判定された）となり、ペプチド投与は中止している。一方、ペプチドによる癌特異免疫能誘導もしくは増強は、13 症例中 10 例において認められた。以上より、平成 11 年度はペプチドワクチンの臨床第 I 相試験が予定通り順調に遂行され、平成 12 年度中には 7 つのプロトコールの殆どが終了するものと判断される。

#### 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。分担研究者（山名秀明）は、主として癌ワクチン開発の研究、即ち本研究にて同定されたペプチド分子による臨床第 I 相試験を担当する。本邦において多発する癌、即ち肺癌、消化管癌（食道癌、胃癌、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 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。上記 HLA アレルは、人種を超えて

広く認められる。従って、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) ヒト癌拒絶抗原遺伝子及びペプチド同定については、主任研究者（伊東恭悟）の報告書を参照されたし。
- 2) 癌ワクチン開発（臨床研究）：HLA 拘束性 CTL 誘導可能なペプチド分子については、GMP グレード（臨床応用可能）のペプチドを米国 MPS 社に依頼し、2g 購入し、微生物混合の無いこと、細胞毒性の無いこと及びアミノ酸シーケンスの再確認（本邦の会社に外注）後に、不完全フロイドアジュバンド（montanide ISA-51）と共に皮下投与する臨床第 I 相試験を開始する。2 週間

隔にて3回皮下投与し、投与後7日目の観察をもってプロトコールは終了する。個々のプロトコールについては、本学倫理委員会にて審査を受け承認されたものに限って開始した。これまでに7つのプロトコールが承認を受け、現在本大学病院において進行中である。その概要を添付する（添付資料1参照）。エンドポイントは、有害事象の有無及びCTL誘導能の有無である。有害事象の判定は、JCOGの毒性判断基準に従った。CTL誘導能の有無は、CTL precursor frequency analysisを主として採用し、癌特異性及びペプチド特異性の両者を算出し、細胞性免疫の定量化を行った。また、従来通りのIFN $\gamma$ 産生能や<sup>51</sup>Cr遊離法によるアッセイも併用した。さらに、一部のペプチドについては標識テトラマーを作成し、ペプチド特異的CTL数の測定に用いて、将来的な細胞性免疫定量の簡便化を試みた。

### C. 研究結果

ここでは、分担員が主として担当している癌ワクチン開発における臨床研究の成果について記載する。主任研究者との共同研究による癌拒絶抗原遺伝子及びペプチド分子の同定の基礎研究成果については、主任研究者（伊東恭悟）の報告を参照されたい。

1. SART-1690-698 ペプチドワクチン臨床試験・これまでにレベル①（0.3mg投与群）3例（いずれも食道癌）を終了した。3例中2例はプロトコール中途にて原疾患（食道癌）により死亡した。他の1例については、プロトコール終了後も本人が継続を望んだ為、現在5回目投与の段階である。ペプチドワクチン投与による有害事象は認められなかった。CTL誘導能については、前2例においていずれも認められなかったか（検出限界以下）、3回投与できた3例目においてCTL前駆体数が1/1397から1/630へと増強し、またペプチド特異的CTL数も1/5730から1/1804と増強した（添付資料2参照）。安全性モニタリング委員会の承認を

経て現在レベル②に移行中である。

2. SART-3 ペプチド臨床試験：これまでにレベル①（0.3mg投与群、大腸癌4例と乳癌1例）が終了した。5例中1例は投与2回目にて原疾患（大腸癌）により死亡した。他の4例は、いずれも3回投与のプロトコール終了後も本人の希望によりペプチドワクチン投与を2~4週間隔にて続行中である。SART-3<sub>108-119</sub> ペプチドについては、5例とも投与前皮内反応陰性の為投与可能であった。しかし、SART-3<sub>315-323</sub> ペプチドについては3例において皮内反応陽性（投与30分後の一過性の発赤がありI型アレルギーと判断された）の為、ペプチド投与は施行せず。残りの2例については皮内反応陰性を確認後、SART-3<sub>315-323</sub> ペプチドを投与した。有害事象は2例において局所の発赤と硬結を認めた以外は全く確認されなかった。安全性モニタリング委員会の承認を経てレベル②（1mg投与群）施行中。3回目投与後7日目の末梢リンパ球におけるCTL誘導能解析において、これまでに解析した3例中2例に著名なCTL増強が認められた（添付資料2参照）。またペプチド特異的CTL数は、2例中2例においてやはり著名に増加していた。さらに症例においては、投与ペプチド（SART-3<sub>108-119</sub>）以外にLck<sub>488-497</sub> ペプチドに対しても随伴効果としてCTL数の増加を認められた（添付資料2の表3参照）。

3. サイクロフィリンBペプチド臨床試験：これまでに非改変体のレベル①（1mg投与群3例）及びレベル②（3mg投与群4例）を終了した（いずれも肺癌）。レベル①の3例全例において、サイクロフィリンB<sub>84-92</sub> ペプチドに対する皮内反応が陽性であった為投与はせず、また安全性モニタリング委員会の勧告によりレベル②へは移行しなかった。サイクロフィリンB<sub>91-99</sub> ペプチドに対しては、レベル①とレベル②いずれにおいても皮内陰性であり、ペプチドワクチン投与を実施した。7例中1例は1回投与

後に原疾患(肺癌)により死亡した。他の6例は全て3回投与完了しプロトコルを終了した。プロトコル終了後もご本人の希望によりいずれの症例もペプチドワクチンを2から4週間隔にて継続中である。6例中2例においては、やはりご本人の希望によりペプチドワクチン投与後1日目に35万単位インターロイキン2(商品名:イムネース)を点滴静注している。投与症例において、局所の発赤腫瘍以外の有害事象はなく、安全性が確認された。従って、安全性モニタリング委員会と倫理委員会の承認を経て、部分改変体レベル①へ移行中である。3回投与後7日目の末梢血リンパ球におけるCTL誘導能は解析した6例中全例において、5~188倍の有意な増強が認められた(添付資料2の表1参照)。また、4例中4例において、ペプチドワクチン特異的CTL数の増加も確認された。さらに、投与ペプチド(サイクロフィリン B<sub>91-99</sub>)以外のサイクロフィリン B由来ペプチド(サイクロフィリン B<sub>84-92</sub>)に対しても増加が認められ、随伴効果が確認された。

4. その他のペプチドワクチン臨床試験については、現在進行中である。

#### D. 考察

SART-1、SART-3及びサイクロフィリン B ペプチドワクチンについては、平成11年度中に各々3、5、7例において臨床第I相試験が終了した。残りの症例についても平成12年度中に終了可能となるものと判断される。いずれのペプチドワクチンにおいても安全性が確認され且つCTL誘導能も癌細胞及びペプチドに対して認められた。従って、平成13年度以降の臨床効果を主目的とした臨床第I相試験に推奨されるものと高く評価される。一方において、本臨床試験を通じてSART-3<sub>315-323</sub>及びサイクロフィリン B<sub>84-92</sub>ペプチドについては投与前から皮内反応陽性であることが新たに判明した。

HLA-A24陽性の健康人では、これらの皮内反応は多く認められないことから、癌患者に選択的な現象と判断される。SART-3<sub>315-323</sub>及びサイクロフィリン B<sub>84-92</sub>ペプチドも*in vitro*の解析よりmajor epitopeと判断することより、ワクチンとして使用できないのであれば大きな障壁となる。今後、本現象の基礎的解析が必要となる。一つの手段としては、HLA-A24トランスジェニックマウスを用いての解析と思われ、現在準備中である。また、本臨床試験を通じてCTLの随伴効果をはじめ確認され、その分子基盤についての解析も今後の課題としてのこされた。さらに、CTL誘導能が顕著であるにもかかわらず、これまでのところ腫瘍縮小は臨床上認められておらず、腫瘍局所へCTLを集積させるアジュバンドの開発を含めて臨床第II相試験への移行が最大課題となると推定される。

#### E. 結論

平成11年度の臨床研究において上皮癌ペプチドワクチンとして安全性が確認され、且つCTL誘導能を有するペプチドを世界に先駆けて同定した(SART-1<sub>690-698</sub>、サイクロフィリン B<sub>91-99</sub>、SART-3<sub>108-118</sub>及びSART-3<sub>315-323</sub>)。平成12年度においては、それらのペプチドの高レベル及び部分改変体の臨床第I相試験を続行し完了する目途がついた。また、他のペプチド(SART-2、ART-4及びSART-1<sub>736-744</sub>)についても平成12年度中に大半は終了する目途がついた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujita, H., Kakegawa, T., Yamana, H., Sueyoshi, S., Hikita, S., Mine, T., Tanaka, Y., Ishikawa, H., Shirouzu, K., Mori, K., Inoue, Y., Yanaga, Tanabe, H., Kiyokawa, K., Tai, Y., Inutsuka, H. . Total esophagectomy veersus proximal esophagectoctomy for esophageal cancer at the cervicothoracic junction. World J Surg 23. 486-491, 1999.
- 2) Kikuchi, M., Nakao, M., Inoue, Y., Matsunaga, K., Shichijo, S., Yamana, H., Itoh, K. : Identification of a SART-1-derived peptide capable of inducing HLA-A24-restricted and tumor-specific cytotoxic T lymphocytes. Int J Cancer 81. 459-466, 1999.
- 3) Nojiri, H., Manya, H., Isono, H., Yamana, H., Nojima, S. : Idenduction of terminal differentiation and apoptosis in human colonic carcinoma cells by brefeldin A, a drug affecting ganglioside biosynthesis. FEBS Letters 453: 140-144, 1999.
- 4) Yang, D., Nakao, M., Shichijo, S., Sasatomi T., Takasu, H., Matsumoto, H., Mori, K., Hayashi, A., Yamana, H., Shirouzu, K., Itoh, K. : Identification of a gene coding for a protein possessing shared tumor epitopes capable of inducing HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocytes in cancer patients1. Cancer Res 59: 4056-4063, 1999.
- 5) Toh, U., Yamana, H., Sueyoshi, S., Fujita, H., Kubota, H., Sasahara, H., Shirouzu, K., Itoh, K. : Specific adoptive immunotherapy with autologous tumor cell-activated lymphocytes for esophageal cancer. Biotherapy 14(1): 26-28, 2000.
- 6) Inoue, Y., Nakao, M., Matsunaga, K., Kikuchi, M., Gomi, S., Toh, U., Takamori, S., Yamana, H., 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.
- 7) 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.
- 8) Niya, F., Shichijo, S., Nishizaka, S., Matsunaga, K., Koufuji, K., Mori, M., Katai, H., Yamana, H., and Itoh, K.: Expression of SART3 tumor-rejection antigen in gastric cancers. JJCR, in press, 2000.
- 9) Sasatomi, T., Yamana, H., Shichijo, S., Tanaka, S., Okamura, T., Ogata, Y., Shirouzu, K., and Itoh, K. Expression of SART1 tuimor-rejection antigen in colorectal cancers. Colon and Rectum, in press, 2000.
- 10) Mine, T., Harada, K., Matsumoto, T., Yamana, H., Itoh, K., and Yamada, A. Expression of CDw108 antigen during T cell development. Tissue Antigen, in press, 2000.

## 2. 著書他

1) 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(2):129-133, 1999.

2) 藤田博正、末吉 晋、山名秀明、白水和雄、渡邊雅秀、伴 茂樹、原田 寛、豊永純：食道表在癌の縮小手術。消化器外科 22(3): 361-369, 1999.

3) 藤田博正、末吉 晋、山名秀明、白水和雄：胸部食道癌 3 領域郭清根治術後の呼吸管理—小気管切開下補助呼吸法の有用性について—(討論 2)。胸部外科 52(3):182-183, 1999.

4) 藤田博正、末吉 晋、山名秀明、白水和雄、井上要二郎、矢永博子、田井良明：頸胸境界部食道癌の手術。手術 53(11): 1497-1504, 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。—癌特異的キラー T 細胞の存在とメラノーマ拒絶抗原遺伝子の同定—。Immunology Frontier 9(2): 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。—扁平上皮癌拒絶抗原 SART-1 およびペプチドワクチン—。Immunology Frontier 9(3): 195-204, 1999.

7) 伊東恭悟、七條茂樹、山名秀明：上皮性癌ワクチン分子の同定と臨床応用。組織培養工学 27(1): 13-17, 2000.

8) 山名秀明、伊東恭悟：がんペプチドワクチン臨床試験のガイドラインについての提案。分子細胞治療 1(1): 89-95, 2000.

9) 藤田博正、末吉 晋、山名秀明、白水和雄：左開胸開腹下部食道噴門切除・胸腔内胃管再建術。55(2). 231-240, 2000.

## 3. 学会発表

1) 田中優一、山名秀明、藤井輝彦、峯 孝志、久保田雅博、唐 宇飛、篠崎広嗣、末吉 晋、藤田博正、白水和雄：食道癌における予後因子の検討：とくに p21 発現からみた解析。第 53 回日本消化器外科学会総会、9/29-10/1/99. 京都.

2) 田中優一、加藤誠也、藤井輝彦、山名秀明、白水和雄、森松 稔：ヒト食道癌細胞における増殖抑制遺伝子 p21 の遺伝子導入効果。第 99 回日本外科学会総会、4/24-26/99. 福岡.

3) 久保田雅博、末吉 晋、山名秀明、藤田博正、白水和雄：結構再建を伴い切除した食道癌術後リンパ節再発の 1 例。第 27 回日本血管外科学会総会、5/20-21/99. 大宮.

4) 久保田雅博、山名秀明、末吉 晋、田中優一、峯 孝志、唐 宇飛、篠崎広嗣、疋田茂樹、藤田博正、白水和雄。食道癌におけるテロメラーゼ活性と構成蛋白 hTR/TP1 と hTR の発現。第 54 回日本消化器外科学会総会、7/15-16/99. 名古屋.

5) 唐 宇飛、山名秀明、藤田博正、末吉 晋、篠崎広嗣、新谷文彦、田中優一、峯 孝志、笹原弘子、白水和雄、小林照忠、伊東恭悟：自己 CTL 腫瘍内局注による食道固形癌の特異的養子免疫療法の試み。第 54 回日本消化器外科学会総会、7/15-16/99. 名古屋.

6) 末吉 晋、藤田博正、山名秀明、篠崎広嗣、唐 宇飛、久保田雅博、田中優一、峯 孝志、笹原弘子、白水和雄：頸胸境界部食



道癌に対する縮小手術と拡大手術（とくに縮小手術について）。第 54 回日本消化器外科学会総会、7/15-16/99。名古屋。

7) 笹富輝男、唐 宇飛、新谷文彦、山名秀明、荒木靖三、緒方 裕、磯本浩晴、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 ペプチドの発現。第 54 回日本消化器外科学会総会、7/15-16/99。名古屋。

8) 藤田博正、山名秀明、末吉 晋、篠崎広嗣、田中優一、峯 孝志、久保田雅博、白水和雄、井上要二郎、矢永博子、田井良明：微小血管吻合を付加した結腸による食道再建術。第 54 回日本消化器外科学会総会、7/15-16/99。名古屋。

9) 田尻鉄郎、吉田祥吾、篠崎広嗣、唐 宇飛、末吉 晋、藤田博正、山名秀明、白水和雄：食道癌根治術後 SIRS についての検討 -術後栄養による腹部症状発現との関係について-。第 54 回日本消化器外科学会総会、7/15-16/99。名古屋。

10) 野尻久雄、山名秀明：がんグリコト糖鎖から見たヒト大腸癌細胞の糖鎖病理とがんグリコト・リガンド活性物質による in vivo で抑制効果。第 58 回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

11) 関 豊和、鬼原 史、古川陽一、山名秀明、木村康利、平田公一、中村祐輔：食道癌における予後因子としての癌抑制遺伝子 p53 の Zn 結合領域の変異。第 58 回日本癌学会総会、9/29-10/1/99。広島。

12) 田中優一、山名秀明、笹原弘子、峯孝志、久保田雅博、唐 宇飛、末吉 晋、藤田博正、白水和雄：ヒト食道癌細胞における増殖関連因子の発現からみた遺伝子導入効果に関する研究。第 52 回日本胸部外科

学会総会、10/5-7/99。仙台。

13) 田中優一、山名秀明、笹原弘子、峯孝志、久保田雅博、唐 宇飛、末吉 晋、藤田博正、白水和雄：ヒト食道癌培養細胞株における増殖関連因子の発現と遺伝子導入効果に関する研究。第 37 回日本癌治療学会総会、10/12-14/99。岐阜。

14) 笹富輝男、宮城佳昭、新谷文彦、山名秀明、荒木靖三、緒方 裕、磯本浩晴、白水和雄：ヒト大腸癌組織における癌拒絶抗原 SART-3 ペプチドの発現。第 54 回日本大腸肛門病学会総会、11/20-21/99。東京。

15) 末吉 晋、山名秀明、藤田博正、篠崎広嗣、唐 宇飛、笹原博子、久保田雅博、田中優一、峯 孝志、白水和雄：胸部食道癌における 3 領域郭清の意義と適応。シンポジウム、\*第 61 回日本臨床外科学会総会、11/24-26/99。東京。

16) 唐 宇飛、山名秀明、古賀稔啓、白水和雄、伊東恭悟：進行癌患者自己活性化リンパ球の特性からみた局所的 adoptive immunotherapy の効果に関する検討。ワークショップ、第 12 回バイオセラピー学会学術集会総会、12/9-10/99。横浜。

17) Sasatomi, T., Shichijo, S., Niiya, F., Yamana, H., Ogata, Y., Shirouzu, K., Itoh, K.: The SART-1 antigens as an appropriate vaccine candidate for cancer patients. 90th Annual Meeting of American Association for Cancer Research(1999/06/18-22: Philadelphia)

18) Sasatomi, T., Yamana, H., Shichijo, S., Ogata, Y., Itoh, K., Shirouzu, K.: Expression of the SART-1 tumor rejection antigens in colorectal cancers. The 38th World Congress of

Surgery of the ISS/SIC(1999/08/15-18:  
Austria)

G. 知的所有権の所得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

19990330

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
下記の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

**「研究成果の刊行に関する一覧表」**

**Identification of a gene coding for a protein possessing shared tumor epitopes capable of inducing HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocytes in cancer patients.**

Yang D, Nakao M, Shichijo S, Sasatomi T, Takasu H, Matsumoto H, Mori K, Hayashi A, Yamana H, Shirouzu K, Itoh K.

Cancer Res 1999 Aug 15;59(16) 4056-63.

**A cyclophilin B gene encodes antigenic epitopes recognized by HLA-A24-restricted and tumor-specific CTLs.**

Gomi S, Nakao M, Niya F, Imamura Y, Kawano K, Nishizaka S, Hayashi A, Sobao Y, Oizumi K, Itoh K

J Immunol 1999 Nov 1;163(9):4994-5004.

**Molecular cloning of a glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CDw108.**

Yamada A, Kubo K, Takeshita T, Harashima N, Kawano K, Mine T, Sagawa K, Sugamura K, Itoh K.

J Immunol 1999 Apr 1;162(7) 4094-100

**Identification of a gene coding for a new squamous cell carcinoma antigen recognized by the CTL.**

Nakao M, Shichijo S, Imaizumi T, Inoue Y, Matsunaga K, Yamada A, Kikuchi M, Tsuda N, Ohta K, Takamori S, Yamana H, Fujita H, Itoh K

J Immunol 2000 Mar 1;164(5):2565-74.

**Expression of the tumor-rejection antigen SART1 in brain tumors.**

Imaizumi T, Kuramoto T, Matsunaga K, Shichijo S, Yutani S, Shigemori M, Oizumi K, Itoh K.

Int J Cancer. 1999 Dec 10;83(6):760-4.

**A newly identified MAGE-3-derived epitope recognized by HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocytes.**

Oiso M, Eura M, Katsura F, Takiguchi M, Sobao Y, Masuyama K, Nakashima M, Itoh K, Ishikawa T

Int J Cancer. 1999 May 5;81(3):387-94

**Cytokines required for induction of histocompatibility leukocyte antigen-class I-restricted and tumor-specific cytotoxic T lymphocytes by a SART1-derived peptide.**

Matsunaga K, Nakao M, Masuoka K, Inoue Y, Gouhara R, Imaizumi T, Nishizaka S, Itoh K.

Jpn J Cancer Res. 1999 Sep;90(9):1007-15.

**Mouse homologue of the human SART3 gene encoding tumor-rejection antigen.**

Harada K, Yamada A, Mine T, Kawagoe N, Takasu H, Itoh K.

Jpn J Cancer Res. 2000 Feb;91(2):239-47

**Study of HLA class I restriction and the directed antigens of cytotoxic T lymphocytes at the tumor sites of ovarian cancer.**

Yamada A, Kawano K, Harashima N, Niiya F, Nagai K, Kobayashi T, Mine T, Ushijima K, Nishida T, Itoh K.

Cancer Immunol Immunother. 1999 May-Jun;48(2-3):147-52