

2008/10002A

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

分子シャペロン複合型ヒトがんワクチン開発

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 佐藤 昇志 (札幌医科大学)

平成 21 年 (2009 年) 4 月

目 次

I. 総括研究報告書

分子シャペロン複合型ヒトがんワクチン開発に関する研究	-----1
佐藤 昇志	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----11
--------------------	---------

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----15
------------------	---------

I. 総括研究報告書

分子シャペロン複合型ヒトがんワクチン開発に関する研究

佐藤 昇志 (札幌医科大学)

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

総括研究報告書

分子シャペロン複合型ヒトがんワクチン開発

研究代表者 佐藤 昇志 札幌医科大学

研究要旨

癌のペプチド抗原がいくつも同定されている。しかし、それらの免疫原性は臨床的にも弱いことが知られてきた。従って、これらの抗原性の増強は必須の課題である。本研究はこの課題を解決する為になされたものである。

その結果、以下のことが明らかにされた。即ち、HLAクラスIによりCTLに提示される癌抗原ペプチドが代表的分子シャペロン HSP90 (heat shock protein 90) や ORP150 (oxygen-regulated protein 150) 等と複合体を形成することにより、皮下組織等中の樹状細胞により取り込まれ、初期エンドゾーム、スタティックエンドゾーム経路にソートされた。そして最終的に樹状細胞のHLAクラスI分子に高い効率で提示されることが明らかにされた。これらの複合体は外から投与されたものであり、いわゆる外来性抗原であるにも拘らず高効率で癌ペプチドが提示されCTLを活性化することが示された。以上の知見はHLA-A24 トランスジェニックマウスだけでなく、癌患者末梢血樹状細胞とCTL（細胞障害性T細胞）でも証明された。

癌患者末梢血での研究成果をふまえ、今後は早急なGMPグレードのHSP90等の入手を加速し、世界で最初の臨床試験を開始へむけて研究を加速することがポイントとなる。

研究分担者

鳥越 俊彦（札幌医科大学・准教授）
田村 保明（札幌医科大学・講師）
佐原 弘益（麻布大学・教授）
和田 卓郎（札幌医科大学・准教授）
平田 公一（札幌医科大学・教授）

A. 研究目的

安全で高力価のワクチン開発は様々な疾患の治療あるいは予防に今後も益々その重要性を増すと思われる。近年の免疫学の飛躍的発展に根ざしたヒトがんワクチンもがんの新しい治療、予防法として期待されている。特に、細胞障害性T細胞（cytotoxic T lymphocytes, CTL）が認識するMHC結合性がん抗原ペプチドに対するワクチン（T細胞ワクチン）開発は、ヒトがんにおけるその理論的な汎用性の為に抗体ワクチン以上に大きな期待が持たれているところといえる。今日まで、そのようなHLAにより提示されるヒトがん抗原ペプチドは相当数同定され、また臨床試験も行われている。しかし、これらペプチドワクチン単体ではその免疫原性は充分でなく、これらの安全な免疫原性増強法が強く期待されている。

他方、近年、LPSなどの外因性種々リガンド、

あるいは尿酸、HSP等内因性リガンドによる自然免疫や炎症の活性化機構が、TLR等の解明により相当の理解が進んだ。その結果、抗原提示細胞の活性化を通じた獲得免疫、即ちCTLなどT細胞活性化機構が明らかにされた。即ち、T細胞ワクチン開発は自然免疫活性化機構を利用することにより飛躍的に進歩すると思われる。

我々は、今日までヒトがん抗原同定を次々と行ってきたが、加えて熱ショック蛋白質HSP等、分子シャペロンによる樹状細胞を介した免疫賦活機構を10年以上にわたり研究してきた。特に最近、細胞外からくわえたHSP90あるいはORP150(oxygen-regulated protein 150)等のHSP-抗原ペプチド複合体が飛躍的に樹状細胞内でプロセッシングを通して、抗原特異的CTL応答を効率的に誘導し、がんワクチンとしての免疫原性を大きく高めることを見いだした。

本研究は、これらHSPに代表される分子シャペロン-抗原複合体の樹状細胞内でプロセッシング機構を更に明らかにし、がん抗原を標的とするヒトがんT細胞ワクチンの簡便で安全、かつ高力価の方法確立と臨床応用を目指すものである。

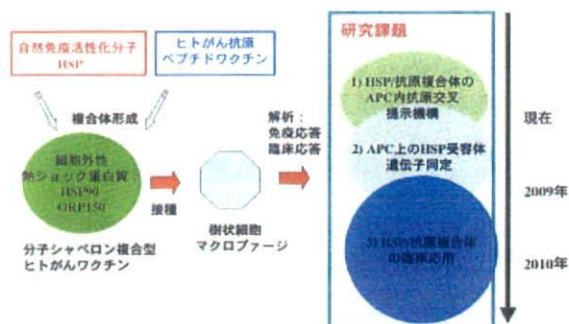
B. 研究方法

本研究ではロードマップに示すような1)～3)の各課題を解析する。

1) HSP/抗原複合体の APC 内抗原交叉提示機構解析：

HSP は分子シャペロンとして基質たる種々の分子と結合し複合体を形成する。従って、このような様々な抗原と複合体を形成した HSP が APC 上に存在すると予測される HSP 受容体を介して、APC 内にとりこまれ、獲得免疫の責任細胞、すなわち T リンパ球へ HLA とともに抗原提示される可能性が考えられる。

分子シャペロン複合型ヒトがんワクチン開発ロードマップ



(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントを得た上で、ヒト由来試験の提供者、その家族・血縁者その関係者の人権及び利益の保護の取り扱いに十分配慮し、研究を遂行する。論文や学会発表等の機会においては、匿名性を遵守する。

本研究に用いる検体は研究趣旨を十分に説明し文書で同意を得た上で提供される。必要に応じて、本研究の目的、方法、試料提供者にもたらされる利益及び不利益、個人情報保護の保護、結果の開示、研究結果の公表、研究結果から生じる知的財産権の帰属、解析研究終了後の試料取り扱い方針、研究協力の任意性と撤回の自由および費用負担に関する事項などにつき明確にする。すでに各研究施設の倫理委員会の承認を得ている。臨床試験の実施においても、厚生労働省の「臨床研究の倫理指針」に準じて、各施設の倫理審査委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

1) HSP-抗原複合体の抗原提示細胞による交叉提示機構の解析

ヒト癌ワクチンの抗原性を高めるためには有効な免疫活性化分子の開発が重要であると考へ、新規免疫活性化分子として熱ショック蛋白質 (HSP) に注目した。本研究では、細胞質に最も多く存在する分子シャペロン Hsp90 と新規の小胞体分子シャペロン ORP150 (Oxpen-regulated protein 150) を用いて癌抗原の交叉提示機構について解析した。

1. Hsp90-抗原複合体によるがんワクチンの交叉提示

まずヒト Hsp90 とモデル抗原 OVA 由来ペプチドとの複合体を用いてマウス樹状細胞による抗原交叉提示を検討した。OVA 由来ペプチド単独パルスでは、樹状細胞による抗原提示は観察されなかったが、Hsp90-OVA ペプチド複合体をパルスすると、非常に高い抗原提示が行われ、ペプチド特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) を強く活性化した。またヒト HLA-A*2402 を発現するトランスジェニックマウスに HLA-A24 拘束性ヒト癌抗原ペプチドサバイビン 2B を用いて、Hsp90-ペプチド複合体をマウスに免疫すると、高い細胞障害活性を有するサバイビン 2B ペプチド特異的 CTL が誘導された。さらにこの複合体をワクチンとしてマウスに免疫すると、サバイビン 2B 発現腫瘍を拒絶した。このように Hsp90-抗原複合体をワクチンとして用いると、樹状細胞をはじめとする抗原提示細胞による交叉提示を介して抗原特異的な CTL が誘導される。

この交叉提示に関わるメカニズムを解析したところ、細胞外 Hsp90-抗原複合体は、樹状細胞によって受容体依存性エンドサイトーシスによって取り込まれ、しかも初期エンドソームに局在することが確認された。このエンドソーム局在は少なくとも 3 時間は観察され、Hsp90 は初期エンドソームにある程度の時間貯留することが示された。また Hsp90 のシャペロンされた抗原ペプチドは初期エンドソームおよびリサイクリングエンドソームにおいてプロセッシングを受け、この間にリサイクリング MHC クラス I 分子に受け渡され、さらに細胞表面に発現・提示されることも明らかにされた。

これらの結果は Hsp90-癌抗原複合体を作製し、免疫することにより本来非常に効率の悪い癌抗原の MHC class I による提示を、エンドソーム-リサイクリング経路すなわち交叉提示経路に誘導し、非常に効率よく CD8+ T 細胞に抗原提示することを示すものといえる。すなわち Hsp90 によってシャペロンされた抗原の初期エンドソームへの targeting と貯留が交叉提示に重要な役割を果たしていること

を示した。

2. 小胞体常在分子シャペロン ORP150-抗原複合体によるがんワクチンの交叉提示

我々は低酸素で発現誘導される分子シャペロンである Oxygen-regulated protein 150 (ORP150) に注目して、抗原の交叉提示を促進するか否かについて検討した。ヒト ORP150 と OVA 由来前駆ペプチドとの複合体を作製して、マウス樹状細胞にパルスするとペプチド単独と比較して効率よく交叉提示されることを示した。またこの ORP150-サバイビン 2B 由来前駆ペプチド複合体をマウスに免疫すると高い細胞傷害性を示す CTL が誘導された。

ORP150 のユニークな点は、Hsp90 と異なり、MHC class I および MHC class II 分子に提示されるペプチドを含む前駆ペプチドと複合体を作製して、樹状細胞にパルスすると MHC class I 分子はもちろん、MHC class II 分子にも提示され、CD4⁺ T 細胞をも活性化することにある。この ORP150-抗原ペプチド複合体も現在解析中の受容体依存性に取り込まれ、初期エンドソームに入り、リサイクリング経路でクロスプレゼンテーションされることを確認している。このように CD4⁺ T および CD8⁺ T 細胞のいずれも活性化することを目的とする場合は ORP150 を用いることができると考えられ、非常に期待される。

2) 抗原提示細胞上に発現している HSP 受容体の遺伝子クローニング

上記のように樹状細胞は受容体依存性エンドサイトーシスにより Hsp90/ORP150-ペプチド複合体を取り込み、その後結合ペプチドを MHC クラス I 経路に乗せることを示した。しかしこれまでのところヒト樹状細胞上に発現していると考えられる Hsp90 あるいは ORP150 特異的な受容体は同定されていない。本研究はヒトの樹状細胞上に発現していると予想される Hsp90 受容体および ORP150 受容体の cDNA クローニングを行い、外来性抗原である HSP-ペプチド複合体がいかにクラス I の経路に入り、抗原プロセッシングを受けるのかを解明することを目的とした。

1. Hsp90 受容体の同定

Alexa ラベルしたヒト Hsp90 はマウスおよびヒトの樹状細胞に結合するが、この細胞表面上での結合が、過剰量のラベルしていない Hsp90 およびコントロール蛋白質である BSA により、濃度依存性の競合的阻害が起こるかについて検討した。その結果、過剰量の Hsp90 で前処理した場合は、濃度依存性の結合阻害効果を認めしたが、BSA で前処理した場合はそのような阻害効果は認められなかった。この結果は樹状細胞の細胞表面上には Hsp90 特異的な受容体が存在することを示唆するもの

である。Hsp70 や gp96 など他の HSP の受容体として a2-マクログロブリンの受容体である CD91 や fucoidin をリガンドとする Scavenger receptor-A (SR-A) が知られている。そこで a2-マクログロブリンあるいは fucoidin を用いて、Hsp90 の競合的阻害の有無を検討した。その結果、いずれのリガンドにおいても Hsp90 の結合阻害効果は認められなかった。すなわち Hsp90 の受容体はこれまで報告のある scavenger receptor 以外のものである可能性が強く示唆された。

2. ORP150 受容体の同定

ビオチンラベルしたヒト ORP150 をヒト樹状細胞様細胞株である KG-1 細胞にパルスし、その後 UV 照射によるビオチントランスファー法を用いて精製し、質量分析法により受容体候補分子を数分子同定した。一つの有効な候補は、分子量 58kDa の小胞体膜局在分子であった。小胞体に局在すると報告されているが、特異的抗体を用いてマウスおよびヒト樹状細胞 (KG-1) の FACS 解析を行ったところ、細胞表面上での発現も確認した。この分子はマウスの樹状細胞表面にも発現しており、かつこの分子を発現している細胞に ORP150 が結合することを確認した。今回同定した HSP 結合分子が小胞体局在分子で、樹状細胞でのみ細胞表面上に発現していることは現在、この分子が ORP150 によるクロスプレゼンテーションの受容体として機能しているかについて検討を行っているところである。

3) ヒト HSP-癌抗原複合体を用いた新しい癌ワクチン実用化にむけての基礎研究

ヒト Hsp90-サバイビン 2B ペプチド複合体がヒト抗原提示細胞によって非常に効率よく交叉提示され、CTL を活性化することを確認した。さらに坦癌患者由来の末梢血リンパ球をヒト Hsp90-サバイビン 2B ペプチド複合体で刺激培養したところ、ペプチド単独と比較して、テトラマー陽性 CTL の頻度が増加することを確認した。このことは上記動物でのモデルで証明されたことがヒト癌患者でも同様になされることを意味している。このように交叉提示の増強を介した免疫増強分子としての Hsp90 の臨床応用が非常に期待される。

D. 考察

本研究により HLA クラス I により CTL に提示される癌抗原ペプチドが HSP90 や ORP150 等の分子シャペロンと複合体を形成することにより、皮下組織等中の樹状細胞により取り込まれ、初期エンドソーム、スタティックエンドソーム経路にソートされ、最終的に樹状細胞の HLA クラス I 分子に高い効率で提示されることが明らかにされた。しかも、これらの

複合体は外から投与されたものであり、いわゆる外来性抗原であるにも拘らず高効率で癌ペプチドが提示され CTL を活性化する。特筆すべきは、HLA-A24 トランスジェニックマウスだけでなく、癌患者末梢血樹状細胞と T リンパ球でも証明されたことである。即ち、今回の研究成果は臨床試験への移行と臨床応用への道筋を拓いたことを意味する。

癌のペプチド抗原がいくつも同定されている。しかし、それらの免疫原性は臨床的にも弱い。これらの抗原性の増強は必須の課題である。本研究はこの課題を解決する大きな進展といえる。

本研究で得た成果は、癌ペプチド抗原、癌ワクチンへの応用ばかりでなく、様々な感染症への応用も可能である。特に、サイトメガロウイルス、EB ウイルスなどの免疫機能の低下した生体で問題となる感染症への応用にも可能な方法であり、医療への貢献度はたかい。

癌患者末梢血での研究成果をふまえ、今後は早急な GMP グレードの HSP90 等の入手を加速し、世界で最初の臨床試験を開始へむけて研究を加速する。

E. 結論

以上のような研究成果は HLA class I 拘束性のワクチンの飛躍的な抗原性の増強が HSP などを利用して可能であることを示したものである。臨床への応用も可能となる基礎成果も示された。

F. 健康危険情報

現時点では関連する事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maeda, H., Sahara, H., Mori, Y., Torigo, T., Kamiguchi, K., Tamura, Y., Tamura, Y., Hirata, K. and Sato, N. : Biological heterogeneity of the peptide binding motif of the 70-kDa heat shock protein by surface plasmon resonance analysis. *J Biol Chem.* 282:26956-26962, 2007
2. Kitamura, H., Honma, I., Torigoe, T., Hariu, H., Asanuma, H., Hirohashi, Y., Sato, E., Sato, N. and Tsukamoto, T. : Expression of livin in renal cell carcinoma and detection of anti-livin autoantibody in patients. *Urology.* 70:38-42, 2007.
3. Kurotaki, T., Tamura, Y., Ueda, G., Oura, J., Kutomi, G., Hirohashi, Y., Sahara, H., Torigoe, T., Hiratsuka, H., Sunakawa, H., Hirata, K. and Sato N. : Efficient Cross-Presentation by Heat Shock Protein 90-Peptide Complex-Loaded Dendritic Cells via an Endosomal Pathway. *J. Immunol.* 179:1803- 1813, 2007.
4. Tanaka, T., Kitamura, H., Sahara, H., Imai, A., Itoh, Y., Honma, I., Sato, E., Kobayashi, K., Maeda, T., Takenouchi, M., Ohta, K., Sugawara, F., Sakaguchi, K., Ando, A., Inoko, H., Sato, N. and Tsukamoto, T. : Effects of a new immunosuppressive agent, beta-SQAG9, in swine kidney transplantation. *Transpl Immunol.* 18:67-71, 2007
5. Takahashi, H., Shigehara, K., Yamamoto, M., Suzuki, C., Naishiro, Y., Tamura, Y., Hirohashi, Y., Sato, N., Shijubo, N., Shinomura, Y. and Imai, K. Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. *Rheumatol. Int.,* 27:1143-1148, 2007.
6. Fukui, R., Nishimori, H., Hata, F., Yasoshima, T., Ohno, K., Yanai, Y., Kamiguchi, K., Denno, R., Sato, N. and Hirata, K. : Inhibitory effect of endothelin A receptor blockade on tumor growth and liver metastasis of a human gastric cancer cell line. *Gastric Cancer.* 10:123-128, 2007.
7. Kitamura, H., Torigoe, T., Asanuma, H., Honma, I., Sato, N. and Tsukamoto, T. : Down-regulation of HLA class I antigens in prostate cancer tissues and up-regulation by histone deacetylase inhibition. *J Urol.* 178:692-696, 2007.
8. Imai, A., Sahara, H., Tamura, Y., Jimbow, K., Saito, T., Ezoe, K., Yotsuyanagi, T. and Sato, N. : Inhibition of endogenous MHC class II-restricted antigen presentation by tacrolimus (FK506) via FKBP51. *Eur J Immunol.* 37:1730-1738, 2007.
9. Tabata, A., Morikawa, M., Miyajima, M., Bennett, BL., Satoh, Y., Huang, J., Tamura, Y., Sato, N. and Abe, T. : Suppression of alloreactivity and allograft rejection by SP600125, a small molecule inhibitor of c-Jun N-terminal kinase. *Transplantation.* 83:1358-1364, 2007.
10. Shima, H., Tsuruma, T., Sahara, H., Takenouchi, M., Takahashi, N., Iwayama, Y., Yagihashi, A., Watanabe, N., Sato, N. and Hirata, K. : Protective mechanism of beta beta-SQAG9 liposome, a sulfonoglycolipid extracted from sea urchin intestines, against hepatic ischemia

- reperfusion injury. *Shock*. 28:94-100, 2007.
11. Kitamura, H., Honma, I., Torigoe, T., Asanuma, H., Sato, N. and Tsukamoto, T. : Down-regulation of HLA class I antigen is an independent prognostic factor for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 177:1269-1272, 2007.
 12. Takeuchi, H., Kawaguchi, S., Ohwada, O., Kobayashi, H., Hayakawa, M., Takebayashi, T., Torigoe, T., Sato, N. and Yamashita, T. : Plasma neuropeptides in patients undergoing lumbar discectomy. *Spine*. 32:79-84, 2007.
 13. Kikuchi, T., Naruse, TK., Onizuka, M., Li, S., Kimura, T., Oka, A., Morishima, Y., Kulski, JK., Ichimiya, S., Sato, N. and Inoko, H. : Mapping of susceptibility and protective loci for acute GVHD in unrelated HLA-matched bone marrow transplantation donors and recipients using 155 microsatellite markers on chromosome 22. *Immunogenetics*. 59:99-108, 2007.
 14. Ishikura, H., Ikeda, H., Abe, H., Ohkuri, T., Hiraga, H., Isu, K., Tsukahara, T., Sato, N., Kitamura, H., Iwasaki, N., Takeda, N., Minami, A. and Nishimura, T. Identification of CLUAPI as a human osteosarcoma tumor-associated antigen recognized by the humoral immune system. *Int. J. Oncol.*, 30:461-467, 2007.
 15. Kubo, T., Ichimiya, S., Tonooka, A., Nagashima, T., Kikuchi, T., Sato, N. p63 induces CD4 + T cell chemoattractant TRC/CCL17 in human epithelial cells. *J Interferon Cytokine Res.*, 28:725-732, 2008.
 16. Takeuchi, H., Kawaguchi, S., Mizuno, S., Kirita, T., Takebayashi, T., Shimozawa, K., Torigoe, T., Sato, N. and Yamashita, T. Gene expression profile of dorsal root ganglion in a lumbar radiculopathy *Spine*, 33:2483-2488, 2008
 17. Mori, Y., Sahara, H., Matsumoto, K., Takahashi, N., Yamazaki, T., Ohta, K., Aoki, S., Miura, M., Sugawara, F., Sakaguchi, K., Sato, N. : Downregulation of Tie2 gene by a novel antitumor sulfolipid, 3'-sulfoquinovosyl-1'-monoacylglycerol, targeting angiogenesis. *Cancer Sci.*, 99:1063-1070, 2008.
 18. Sato, E., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Kitamura, H., Honma, I., Asanuma, H., Masumori, N., Ito, N., Tsukamoto, T. and Sato, N. : Identification of immunogenic CTL epitopes of HIFPH3 for specific immunotherapy of renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 14:6916-6923, 2008.
 19. Tsuruma, T., Iwayama, Y., Ohmura, T., Katsuramaki, T., Hata, F., Furuhashi, T., Yamaguchi, K., Kimura, Y., Torigoe, T., Toyota, N., Yagihashi, A., Hirohashi, Y., Asanuma, H., Shimozawa, K., Okazaki, M., Mizushima, Y., Nomura, N., Sato, N., Hirata, K. : Clinical and immunological evaluation of anti- apoptosis protein, surviving-derived peptide vaccine in phase I clinical study for patients with advanced or recurrent breast cancer. *J. Transl. Med.*, 6:24-35, 2008.
 20. Kamiguchi, K., Torigoe, T., Fujiwara, O., Oshima, S., Hirohashi, Y., Sahara, H., Hirai, I., Kohgo, Y., Sato, N. : Disruption of the association of 73kD heat shock protein with transporters associated with antigen processing (TAP) decreases TAP-dependent translocation of antigenic peptides into the endoplasmic reticulum. *Microbiol. Immunol.*, 52:94-102, 2008
 21. Tsukahara, T., Kawaguchi, S., Torigoe, T., Kimura, S., Murase, M., Ichimiya, S., Wada, T., Kaya, M., Nagoya, S., Ishii, S., Tatezaki, S., Yamashita, T., Sato, N. : Prognostic impact and immunogenicity of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor, in patients with osteosarcoma. *Cancer Sci.*, 99:368-375, 2008.
 22. Tsukahara, T., Torigoe, T., Tamura, Y., Kawaguchi, S., Wada, T., Sato, N. Antigenic peptide vaccination: provoking immune response and clinical benefit for cancer. *Current Immunol. Rev.*, 4:235-241, 2008.
 23. Koshiba, S., Ichimiya, S., Nagashima, T., Tonooka, A., Kubo, T., Kikuchi, T., Himi, T., Sato, N. : Tonsillar crypt epithelium of palmoplantar pustulosis secretes interleukin 6 to support B-cell development via p63/p73 transcription factors. *J. Pathol*, 214:75-84, 2008
 24. Yabe, H., Tsukahara, T., Kawaguchi, S., Wada, T., Sato, N., Morioka, H., Yabe, H. : Overexpression of papillomavirus binding factor in Ewing's sarcoma family of tumors conferring poor prognosis. *Oncology Reports*, 19:129-134, 2008.
 25. Kimura, S., Kozakai, Y., Kawaguchi, S., Tsukahara, T., Ida, K., Murase, M., Matsumura, T., Kaya, M., Torigoe, T., Wada, T., Sato, N. and Yamashita, T.: Clonal T cell response against autologous

- pleomorphic malignant fibrous histiocytoma antigen presented by retrieved HLA-A*0206. *J. Orthop. Res.* 26:271-278, 2008
26. Matsumoto, Y., Fujita, T., Hirai, I., Sahara, H., Torigoe, T., Ezoe, K., Saito, Y., Cruikshank, W. W., Yotsuyanagi, T. and Sato, N. Immunosuppressive effect on T cell activation by interleukin-16 and interleukin 10 cDNA-double-transfected human squamous cell line. *Burns.*, 35:383-389, 2009
 27. Sato, N., Hirohashi, Y., Tsukahara, T., Kikuchi, T., Sahara, H., Kamiguchi, K., Ichimiya, S., Tamura, H. and Torigoe, T. Molecular pathologic approaches to human tumor immunology. *Pathol. Int.*, 59:205-217, 2009.
 28. Tsuruma, T., Kameshima, H., Iwayama, Y., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Sato, N. and Hirata, K. Targeting surviving in cancer therapy: Clinical considerations. #####, in press
 29. Kutomi, G., Tamura, Y., Okuya, K., Hirohashi, Y., Kamiguchi, K., Saito, K., Torigoe, T., Ogawa, S., Hirata, K. and Sato, N. Targeting to static endosome is required for efficient cross-presentation of ER-resident oxygen regulated protein 150 (ORP150)-peptide complexes. *J. Immunol.*, in press.
 30. Sugawara, A., Torigoe, T., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Nemoto, K., Oguro, H., Sato, N. : Polyamine compound deoxyspergualin inhibits heat shock protein-induced activation of immature dendritic cells. *Cell Stress Chaperone*, 14:133-139, 2009
 31. Hirohashi, Y., Torigoe, T., Inoda, S., Kobayashi, J., Nakatsugawa, M., Mori, T., Hara, I. and Sato, N. The functioning antigens; beyond just as the immunologic targets. *Cancer Sci.*, in press May issue, 2009
 32. Inoda, S., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Nakatsugawa, M., Kiriya, K., Harada, K., Takasu, H., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Asanuma, H., Tsuruma, T., Terui, T., Ishitani, K., Ohmura, T., Hasegawa, T., Hirata, K. and Sato, N. Cep55/c10orf3, a tumor antigen derived from a centrosome residing protein in breast carcinoma. *J. Immunother.*, in press
 33. Honma, I., Kitamura, H., Torigoe, A., Takahashi, T., Tanaka, T., Sato, E., Hirohashi, Y., Masumori, N., Tsukamoto, T., Sato, N. Phase I clinical study of anti-apoptosis protein survivin-derived peptide vaccination for patients with advanced or recurrent urothelial cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, in press, March 2009
 34. Sahara, H., Imai, A., Tamura, Y., Mita, H., Takahashi, N., Shastri, N. and Sato, N. : A "Y-L" motif directs endogenous antigens into the major histocompatibility complex class II pathway. *J. Immunol.*, in press
 35. Tonooka, A., Kubo, T., Ichimiya, S., Tamura, Y., Ilmarinen, T., Ulmanen, I., Kimura, S., Yokoyama, S., Takano, Y., Kikuchi, T. and Sato, N. Wild-type AIRE cooperates with p63 in HLA class II expression of medullary thymic stroma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379:765-770, 2009
 36. Kobayashi, J., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Miyazaki, A., Yamaguchi, A., Yamamoto, T., Hariu, H., Hiratsuka, H. and Sato, N. : Clonal diversity of cytotoxic T lymphocytes that recognize autologous oral squamous cell carcinoma. *Hum Immunol.*, 70:89-95, 2009
 37. Kobayashi, J., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Idenoue, S., Miyazaki, A., Yamaguchi, A., Hiratsuka, H. and Sato, N. Comparative study on the immunogenicity between an HLA-A24-restricted cytotoxic T-cell epitope derived from surviving and that from its splice variant surviving-2B in oral cancer patients. *J. Transl. Med.* 7:1-11, 2009.
 38. Yamano, K., Goto, A., Miyoshi, M., Furuya, K., Sawada, Y., Sato, N. Diagnosis of alveolar echinococcosis using immunoblotting with pleural low molecular weight antigens. *J. Helminthol.*, 83:57-61, 2009.
 39. Tsukahara, T., Kimura, S., Ichimiya, S., Torigoe, T., Kawaguchi, S., Wada, T., Yamashita, T., Sato, N. : Scythe/BAT3 regulates apoptotic cell death induced by papillomavirus binding factor in human osteosarcoma. *Cancer Sci.*, 100:47-53, 2009
- 1-2. 書籍
1. 奥村康、平野俊夫、佐藤昇志編集 : Annual Review 免疫 2007、東京、中外医学社、2007.
 2. 小柴茂、長島勉、一宮慎吾 : 扁桃研究の新展開-扁桃病巣感染症のメカニズム. Annual Review 免疫 2007、中外医学社、p164-171、2007.

3. 重原克則、田村保明、佐藤昇志、四十坊典晴：結核病巣と T 細胞免疫応答. Annual Review 免疫 2007、中外医学社、p231-239、2007.
 4. Tamura, Y., Kutomi, G., Oura, J., Torigoe, T and Sato, N.: Piloting of exogenous antigen into cross- presentation pathway by heat shock proteins. In Heat Shock Proteins in Cancer, edited by S. K. Calderwood. 383-396, 2007.
 5. 奥村康、平野俊夫、佐藤昇志編集：Annual Review 免疫 2008、東京、中外医学社、2008.
 6. 中津川宗秀、鳥越俊彦：エピジェネティクスにより制御される腫瘍の免疫逃避機構. Annual Review 免疫 2008、中外医学社、p203-209、2008.
 7. 廣橋良彦、鳥越俊彦、佐藤昇志：腫瘍抗原の新しいカテゴリー. Annual Review 免疫 2008、中外医学社、p217-231、2008.
 8. 田村保明、佐藤昇志：熱ショック蛋白質による免疫制御と癌ワクチン開発. がんの温熱免疫療法. ハイパーサーミック・イムノロジー、診断と治療社、p95-100、2008.
 9. 平田公一、九富五郎、奥谷浩一、豊田宣彦、岩山祐司、亀嶋秀和、鶴間哲弘、古畑智久、鳥越俊彦、佐藤昇志：癌免疫監視機構のエスケープ機序としての HLA クラス I の発現低下. がんの温熱免疫療法. ハイパーサーミック・イムノロジー、診断と治療社、p102-109、2008.
 10. 藤倉大輔、岩井淳、高岡晃教、佐藤昇志、宮崎忠昭：がん治療の分子標的となるデス受容体のシグナル伝達分子、がん治療の分子標的となる IFN-IRF 系のシグナル伝達分子. がんの分子標的治療、南山堂、p352-362、2008.
 11. 佐藤昇志、廣橋良彦、塚原智英、田村保明、一宮慎吾、鳥越俊彦：がんペプチド免疫治療. バイオ医薬の開発技術とシーズ、シーエムシー出版、p296-309、2009.
 12. 石倉肇、佐藤昇志、笠原正典編著：腫瘍. 器官病理学、南山堂、印刷中
 13. 菊地浩吉、小野江和則、上出利光編：医科免疫学 第 6 版. 南江堂、印刷中.
- 2.学会発表
1. Sahara, H., Imai, A., Mori, Y., Mita, H., Tamura, Y., Takahashi, N., Shastri, N. and Sato, N. : Motif structure of minor histocompatibility antigen for MHC class II-restricted presentation. 94th Annual Meeting of The American Association of Immunologists, Florida, USA, May 18-22, 2007.
 2. Ichimiya, S., Tonooka, A., Koshiba, S., Kikuchi, T., Kubo, T., Ilmanen, T., Ulmanen, I. and Sato N. : AIRE/p63 complex regulates the expression of CIITA in human thymic epithelial cells. Third International p63/p73 Workshop. Rome, Italy, March 18-21, 2007.
 3. Kamiguchi, K., Sokolovakaya, A., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Nakabishi, K., Hirose, K. and Sato, N. : Identification and characterization of a novel Hsp40 family member protein, DNAJB8. 2nd World Conference of Stress. Budapest, Hungary, August 23-26, 2007.
 4. Tamura, Y., Kutomi, G., Kamiguchi, K., Torigoe, T. and Sato, N. : Piloting antigen to cross-presentation pathway by heat shock protein. 2nd World Conference of Stress. Budapest, Hungary, August 23-26, 2007.
 5. Torigoe, T., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Sugawara, A., Ohshima, S., Kurotaki, T. and Sato, N. : HSP70 is an antigenic chaperone serving for both intracellular and extracellular antigen presentation. 2nd World Conference of Stress. Budapest, Hungary, August 23-26, 2007.
 6. Ito, N., Kamiguchi, K., Torigoe, T., Nakanishi, K., Sokolovskaya, A., Chiba, S., Shimahama, S. and Sato, N. : A novel nuclear DnaJ protein, DNAJC8, can suppress the ataxin-3-polyQ aggregation and cell death in a J-domain independent manner. 2nd World Conference of Stress. Budapest, Hungary, August 23-26, 2007.
 7. Torigoe T, Asanuma H, Sato N : Epigenetic mechanism of cancer immune escape and its regulation by histone deacetylase inhibitors. 日本癌学会 International Session、10月3日-5日、横浜、2007.
 8. 田村保明、佐藤昇志：異なる熱ショック蛋白質はシャペロンする癌抗原の運命を変える. 第 66 回日本癌学会シンポジウム、がん免疫療法の確立に向けて、10月3-5日、2007、横浜.
 9. Torigoe, T., Asanuma, H., Hirohashi, Y., Iwayama, Y., Toyoda, N., Honma, I., Kitamura, H., Tsukamoto, T., Hirata, K. and Sato, N. : Impact of HLA class I down-regulation in the immune escape of cancer and its prevention by histone deacetylase inhibitors. 12th World Congress on Advances in Oncology and 10th International Symposium on Molecular Medicine 11-13 October 2007, Crete, Greece.

10. Tukahara, T., Kawaguchi, S., Torigoe, T., Murase, M., Kaya, M., Nagoya, S., Wada, T., Ishii, T., Tatezaki, S., Yamashita, T. and Sato, N. : Abstracts for the 22nd Annual Scientific Meeting of the International Society for Biological Therapy of Cancer. Tetramer-based Detection of Peripheral CTLs Directed Against Novel Osteosarcoma Antigen, Papillomavirus Binding Factor. Bethesda, USA, November 2-4, 2007.
 11. Torigoe, T : Identification of novel tumor antigens and translational research on peptide-based cancer vaccine. The Sixth Sino-Japan Joint Conference for Cancer Research; Cancer-Host Interaction, October 6-7, 2007, Toya, Hokkaido Japan.
 12. 鳥越俊彦：日本病理学会、A 演題、東京、12月6-7日、2007.
 13. Torigoe T, Tamura Y, Sato N : HSP-mediated danger signal and its application to cancer vaccine. Korea University Medical Research Center International Conference、韓国、4月30-5月1日、2008.
 14. 佐藤昇志：ヒトがん免疫制御の分子病理学的基盤. 日本病理学会総会、宿題報告2、金沢、5月15-17日、2008.
 15. 一宮慎吾：マントル細胞リンパ腫の病理組織診断. 病理診断講習会. 日本病理学会総会、金沢、5月15-17日、2008.
 16. 田村保明、九富五郎、奥谷浩一、鳥越俊彦、佐藤昇志：樹状細胞を用いたがん免疫療法の確立に向けて；熱ショック蛋白質（HSP）によるシャペロン分子の時・空間的制御と免疫制御. 第48回日本リンパ網内系学会総会／第11回日本血液病理研究会シンポジウム3「樹状細胞研究の新展開と樹状細胞免疫療法の現状と将来」、札幌、6月13-14日、2008.
 17. 佐藤昇志：パピローマウイルスを含めたヒト癌の免疫. 第49回日本臨床ウイルス学会シンポジウムII「From Bench to Bedside」、名古屋、6月14-15日、2008.
 18. 佐藤昇志：ヒト癌の免疫制御. 第63回日本消化器外科学会定期学術総会特別講演、札幌、7月16-18日、2008.
 19. 佐藤昇志：がんペプチド免疫療法ーサブイピン2Bがんワクチンを中心にー.“未来へのバイオ技術”講演会ーペプチドワクチン 近年の進展ー、東京、8月25日、2008.
 20. 田村保明、九富五郎、奥谷浩一、鳥越俊彦、佐藤昇志：熱ショック蛋白質-抗原複合体による免疫制御と癌ワクチン開発. 第25回日本ハイパーサーシア学会、シンポジウム、名古屋、9月12-13日、2008.
 21. 佐藤亜紀子、田村保明、佐藤昇志、山下利春、高田知明、佐藤牧人、井藤彰、本多裕之、若松一雅、伊藤祥輔、神保考一：メラノーマ標的ナノパーティクル NPrCAP/Mを用いた化学温熱免疫療法における腫瘍免疫機構の解析. 第25回日本ハイパーサーシア学会、ワークショップ、名古屋、9月12-13日、2008.
 22. 佐藤昇志：ヒト癌幹細胞腫瘍抗原を標的とした癌免疫療法の具現化. 癌治療開発を目指した最前線セミナーー次世代がん免疫療法における臨床効果と今後の展開ー、東京、9月25日、2008.
 23. Torigoe, T., Saito, T., Hanashima, T., Okamoto, E., Nakazawa, E., Mizue, Y., Tanaka, T., Sato, E., Tsukamoto, T., Ohyama, C., Kikuchi, K. and Sato, N. : A novel technology of prostate cancer diagnosis by using lectin and anti-free PSA antibody. 第36回国際癌医学生物学会、東京、10月5-9日、2008.
 24. Tanaka, T., Sato, E., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Kitamura, H., Masumori, N., Tsukamoto, T. and Sato, N. : Efficacy of anti-HIFPH3 autoantibody as a serological marker for renal cell carcinoma. 第36回国際癌医学生物学会、東京、10月5-9日、2008.
 25. 佐藤昇志：ヒト癌幹細胞抗原解析と免疫応答. 第67回日本癌学会学術総会シンポジウム「がん免疫療法の新展開」、名古屋、10月28-30日、2008.
 26. 佐藤昇志：免疫療法の将来. 第67回日本癌学会学術総会、モーニングレクチャー、名古屋、10月28-30日、2008.
 27. Torigoe, T. and Sato, N. : Pathways of HSP mediated antigen presentation, Heat shock proteins in cancer and immunology 4th International Symposium on Heat Shock Proteins in Biology and Medicine. Wood Hole Marine Laboratory, Nov. 3 - 6, 2008.
 28. Yabe, H., Tsukahara T., Kawaguchi S., Wada T., Torigoe T., Sato N., Morioka H. and Yabe H. : HLA class I expression and T cell infiltration in Ewing's sarcoma family of tumors. 14th CTOS (Connective Tissue Oncology Society) Annual Meeting, November 13-15, 2008 London, UK.
 29. *高橋延昭：北海道利尻島における棘皮動物浮遊期幼生のモニタリングー特にオホーツク海との関連を考えながら. 第24回国際シンポジウム「オホーツク海と流氷」、紋別、2月16-18日、2009.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
 1. 田村保明、大浦淳、鳥越俊彦、佐藤昇志：アレルギー疾患の予防・治療薬. 特願

- 2007-050811、2月28日、2007.
2. 上口謙二郎、伊藤規絵、鳥越俊彦、佐藤昇志: Polypeptides with inhibitory activity of polyglutamine aggregate formation (米国仮出願). US60/930456、5月16日、2007.
 3. 田村保明、山本崇、鳥越俊彦、平塚博義、佐藤昇志: 新規癌抗原ペプチドおよびその利用. 特願 2007-135766、5月22日、2007.
 4. 太田慶祐、三浦雅彦、坂口健吾、菅原二三男、佐藤昇志、佐原弘益、高橋延昭、森陽子、山崎隆之、正木和好: 新規なスルホン酸化糖誘導体およびその医薬としての使用. 特願 2007-190120、7月20日、2007.
 5. 田村保明、鳥越俊彦、佐藤昇志、大浦淳: Prophylaxis and immunotherapy of allergic diseases with Hsp90-allergen complex (米国仮出願). US60/964104、8月9日、2007.
 6. 佐原弘益、森陽子、高橋延昭、佐藤昇志、菅原二三男、坂口謙吾、諸橋賢吾、岩端一樹、渡士幸一、下遠野邦忠、菊地浩吉、傳亘、宮下広樹: シクロスポリンA結合タンパク質. 特願2007-217755、8月24日、2007.
 7. 鳥越俊彦、佐藤昇志、浅沼広子、藤井暢弘、石埜正穂: POTENTIATION OF CELLULAR IMMUNITY USING HISTONE DEACETYLASE (HDAC) INHIBITORS. PCT/JP2007/074067、12月6日、2007.
 8. 鳥越俊彦、塚本泰司、岡本英治、大山力: レクチン吸収法による前立腺がんの診断方法及び判定キット. 特願 2008-259144、2008年10月4日.
 9. 佐藤昇志、塚原智英、川口哲、和田卓郎: 腫瘍抗原ペプチド及びその利用. 特願 2008-270078、2008年10月20日.
 10. 鳥越俊彦、廣橋良彦、高橋あかり、佐藤昇志: がん幹細胞分子マーカー. 特願 2008-275539、2008年10月27日.
 11. 鳥越俊彦、廣橋良彦、中津川宗秀、佐藤昇志、高橋あかり: SOX2由来癌抗原ペプチド、特願2009-68656、2009年3月19日

2. その他

新聞報道など

1. 日経産業新聞 (2007年1月)
2. 朝日新聞 (2007年12月)
3. 日経産業新聞 (2008年5月)
4. 日経バイオ (2008年10月)
5. NHK (2009年5月)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著書氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
奥村康、平野俊夫、佐藤昇志編集		奥村康、平野俊夫、佐藤昇志編集	Annual Review 免疫 2007	中外医学社	東京	2007	
小柴茂	扁桃研究の新展開-扁桃病巣感染症のメカニズム.	奥村康、平野俊夫、佐藤昇志編集	Annual Review 免疫 2007	中外医学社	東京	2007	164-171
重原克則、佐藤昇志、他	結核病巣とT細胞免疫応答.	奥村康、平野俊夫、佐藤昇志編集	Annual Review 免疫 2007	中外医学社	東京	2007	231-239
Tamura, Y., Sato, N., et al.	Piloting of exogenous antigen into cross-presentation pathway by heat shock proteins.	edited by S. K. Calderwood	In Heat Shock Proteins in Cancer	Springer	Netherlands	2007	383-396
奥村康、平野俊夫、佐藤昇志編集		奥村康、平野俊夫、佐藤昇志編集	Annual Review 免疫 2008	中外医学社	東京	2008	
中津川宗秀	エピジェネティクスにより制御される腫瘍の免疫逃避機構.	奥村康、平野俊夫、佐藤昇志編集	Annual Review 免疫 2008	中外医学社	東京	2008	203-209
廣橋良彦、佐藤昇志、他	腫瘍抗原の新しいカテゴリー.	奥村康、平野俊夫、佐藤昇志編集	Annual Review 免疫 2008	中外医学社	東京	2008	217-231
田村保明、佐藤昇志	熱ショック蛋白質による免疫制御と癌ワクチン開発.	吉川敏一監修、古倉聡編集	がんの温熱免疫療法. ハイパーサーミック・イムノロジー	診断と治療社	東京	2008	95-100
平田公一、佐藤昇志、他	癌免疫監視機構のエスケープ機序としてのHLAクラスIの発現低下.	吉川敏一監修、古倉聡編集	がんの温熱免疫療法. ハイパーサーミック・イムノロジー	診断と治療社	東京	2008	102-109
藤倉大輔、佐藤昇志、他	がん治療の分子標的となるデス受容体のシグナル伝達分子、がん治療の分子標的となるIFN-IRF系のシグナル伝達分子	鶴岡隆編	がんの分子標的治療	南山堂	東京	2008	352-362
佐藤昇志、他	がんペプチド免疫治療	山本重夫監修	バイオ医薬の開発技術とシーズ	シーエムシー出版	東京	2009	296-309
石倉肇、佐藤昇志、笠原正典編著		石倉肇、佐藤昇志、笠原正典編著	腫瘍. 器官病理学	南山堂	東京	印刷中	
菊地浩吉、小野江和則、上出利光編		菊地浩吉、小野江和則、上出利光編	医科免疫学 第6版	南江堂	東京	印刷中	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maeda, H., Sato, N., et al.	Biological heterogeneity of the peptide binding motif of the 70-kDa heat shock protein by surface plasmon resonance analysis.	J Biol Chem.	282	26956-26962	2007
Kitamura, H., Sato, N., et al.	Expression of livin in renal cell carcinoma and detection of anti-livin autoantibody in patients.	Urology.	70	38-42	2007
Kurotaki, T., Sato, N., et al.	Efficient Cross-Presentation by Heat Shock Protein 90-Peptide Complex-Loaded Dendritic Cells via an Endosomal Pathway.	J. Immunol.	179	1803- 1813	2007
Tanaka, T., Sato, N., et al.	Effects of a new immunosuppressive agent, beta-SQAG9, in swine kidney transplantation.	Transpl Immunol.	18	67-71	2007
Takahashi, H., Sato, N., et al.	Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration.	Rheumatol. Int.	27	1143-1148	2007
Fukui, R., Sato, N., et al.	Inhibitory effect of endothelin A receptor blockade on tumor growth and liver metastasis of a human gastric cancer cell line.	Gastric Cancer.	10	123-128	2007
Kitamura, H., Sato, N., et al.	Down-regulation of HLA class I antigens in prostate cancer tissues and up-regulation by histone deacetylase inhibition.	J Urol.	178	692-696	2007
Imai, A., Sato, N., et al.	Inhibition of endogenous MHC class II-restricted antigen presentation by tacrolimus (FK506) via FKBP51.	Eur J Immunol.	37	1730-1738	2007
Tabata, A., Sato, N., et al.	Suppression of alloreactivity and allograft rejection by SP600125, a small molecule inhibitor of c-Jun N-terminal kinase.	Transplantation.	83	1358-1364	2007
Shima, H., Sato, N., et al.	Protective mechanism of beta beta-SQAG9 liposome, a sulfonoglycolipid extracted from sea urchin intestines, against hepatic ischemia reperfusion injury.	Shock.	28	94-100	2007
Kitamura, H., Sato, N., et al.	Down-regulation of HLA class I antigen is an independent prognostic factor for clear cell renal cell carcinoma.	J Urol.	177	1269-1272	2007
Takeuchi, H., Sato, N., et al.	Plasma neuropeptides in patients undergoing lumbar discectomy.	Spine.	32	79-84	2007
Kikuchi, T., Sato, N., et al.	Mapping of susceptibility and protective loci for acute GVHD in unrelated HLA-matched bone marrow transplantation donors and recipients using 155 microsatellite markers on chromosome 22.	Immunogenetics	59	99-108	2007
Ishikura, H., Sato, N., et al.	Identification of CLUAP1 as a human osteosarcoma tumor-associated antigen recognized by the humoral immune system.	Int. J. Oncol.	30	461-467	2007
Kubo, T., Sato, N., et al.	p63 induces CD4 + T cell chemoattractant TRC/CCL17 in human epithelial cells.	J Interferon Cytokine Res.	28	725-732	2008
Takeuchi, H., Sato, N., et al.	Gene expression profile of dorsal root ganglion in a lumbar radiculopathy	Spine.	33	2483-2488	2008
Mori, Y., Sato, N., et al.	Downregulation of Tie2 gene by a novel antitumor sulfolipid, 3'-sulfoquinovosyl-1'-monoacylglycerol, targeting angiogenesis.	Cancer Sci.	99	1063-1070	2008
Sato, E., Sato, N., et al.	Identification of immunogenic CTL epitopes of HIFPH3 for specific immunotherapy of renal cell carcinoma.	Clin. Cancer Res.	14	6916-6923	2008
Tsuruma, T., Sato, N., et al.	Clinical and immunological evaluation of anti-apoptosis protein, surviving-derived peptide vaccine in phase I clinical study for patients with advanced or recurrent breast cancer.	J. Transl. Med.	6	24-35	2008

Kamiguchi, K., Sato, N., et al.	Disruption of the association of 73kD heat shock protein with transporters associated with antigen processing (TAP) decreases TAP-dependent translocation of antigenic peptides into the endoplasmic reticulum.	Microbiol. Immunol.	52	94-102	2008
Tsukahara, T., Sato, N., et al	Prognostic impact and immunogenicity of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor, in patients with osteosarcoma.	Cancer Sci.	99	368-375	2008
Tsukahara, T., Sato, N., et al	Antigenic peptide vaccination: provoking immune response and clinical benefit for cancer.	Current Immunol. Rev.	4	235-241	2008
Koshihara, S., Sato, N., et al.	Tonsillar crypt epithelium of palmoplantar pustulosis secretes interleukin 6 to support B-cell development via p63/p73 transcription factors.	J. Pathol,	214	75-84	2008
Yabe, H., Sato, N., et al.	Overexpression of papillomavirus binding factor in Ewing's sarcoma family of tumors conferring poor prognosis.	Oncology Reports.	19	129-134	2008
Matsumoto, Y., Sato, N., et al.	Immunosuppressive effect on T cell activation by interleukin-16 and interleukin 10 cDNA-double-transfected human squamous cell line.	Burns.	35	383-389	2009
Sato, N., et al.	Molecular pathologic approaches to human tumor immunology.	Pathol. Int.	59	205-217	2009
Sugawara, A., Sato, N., et al.	Polyamine compound deoxyspergualin inhibits heat shock protein-induced activation of immature dendritic cells.	Cell Stress Chaperone	14	133-139	2009
Hirohashi, Y., Sato, N., et al.	The functioning antigens; beyond just as the immunologic targets.	Cancer Sci.		May issue	2009
Honma, I., Sato, N., et al.	Phase I clinical study of anti-apoptosis protein survivin-derived peptide vaccination for patients with advanced or recurrent urothelial cancer.	Cancer Immunol. Immunother.		in press, March	2009
Tonooka, A., Sato, N., et al.	Wild-type AIRE cooperates with p63 in HLA class II expression of medullary thymic stroma cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun	379	765-770	2009
Kobayashi, J., Sato, N., et al.	Clonal diversity of cytotoxic T lymphocytes that recognize autologous oral squamous cell carcinoma.	Hum Immunol.	70	89-95	2009
Kobayashi, J., Sato, N., et al.	Comparative study on the immunogenicity between an HLA-A24-restricted cytotoxic T-cell epitope derived from surviving and that from its splice variant surviving-2B in oral cancer patients.	J. Transl. Med.	7	1-11	2009
Yamano, K., Sato, N., et al.	Diagnosis of alveolar echinococcosis using immunoblotting with pleural low molecular weight antigens.	J. Helminthol.	83	57-61	2009
Tsukahara, T., Sato, N., et al.	Scythe/BAT3 regulates apoptotic cell death induced by papillomavirus binding factor in human osteosarcoma.	Cancer Sci.	100	47-53	2009

III. 研究成果の刊行物・別刷

1. 扁桃研究の新展開—扁桃病巣感染症のメカニズム

札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座 小柴 茂

同 耳鼻咽喉科学講座 長島 勉

同 病理学第一講座講師 一宮慎吾

key words lympho-epithelial symbiosis, pustulosis palmaris et plantaris, IRTA1, p63, IgA nephropathy

動 向

扁桃はウイルス、細菌をはじめとする外来抗原の侵入門戸の最前線に位置し、生体が外来抗原に曝露される際の最初の抗原認識とそれに対する免疫応答を行っている免疫器官である。解剖学的には扁桃はWaldeyer扁桃輪とよばれる輪状の配列を形成し、主体となる口蓋扁桃、咽頭扁桃、舌根扁桃、耳管扁桃により構成される。Waldeyer扁桃輪のリンパ組織は機能的に鼻咽腔隣接リンパ装置に相当し、その免疫機構は少しずつ明らかになってきている。近年、扁桃構造に特徴的なリンパ上皮共生 lympho-epithelial symbiosis (LES) 内部のB細胞に特異的に発現している分子マーカーが発見され、上皮親和性のあるB細胞の新しいサブセットとしてその機能が注目されている。一方で、臨床的な解析から本来生体防御に働くべき扁桃が自己免疫反応を引き起こすこと、すなわち扁桃病巣感染症が報告されている。扁桃摘出術がいくつかの自己免疫疾患の治療に奏効することからも、扁桃が自己免疫発症において機能的に重要な役割を果たしていると考えられている。本稿では、扁桃の発生や特徴的な構造、免疫機構について最新の知見を加えて述べ、扁桃が発症要因としてかかわっていると考えられる自己免疫疾患に

ついて、特に掌蹠膿疱症 pustulosis palmaris et plantaris (PPP) とIgA腎症を取り上げて述べる。

A. 扁桃の発生

1. 系統発生

扁桃は系統発生学的に哺乳類になりはじめて出現し、免疫組織としては進化の過程で最も新しいものと考えられている。下等な哺乳類の扁桃は唾液腺の構造が中心であり、それに付帯するかたちでリンパ組織を併せ持つにすぎないが、高等な哺乳類になるに従いリンパ組織の構造が明確になってくる。以前には構造的な類似性から、扁桃は鳥類におけるFabricius嚢に相当する器官として中枢性免疫組織に位置づけられていた時期があった。後の研究でB細胞の分化・成熟の初期段階は骨髄で行われていると考えられるようになり、機能的な観点から扁桃は末梢性免疫組織と位置づけられるに至った。また扁桃の組織学的構造が消化管の虫垂、Peyer板と非常に類似していることからWaldeyer扁桃輪を消化管関連リンパ組織 gut-associated lymphoid tissue (GALT) として考えることも提唱されている。さらに扁桃は中枢免疫組織である胸腺と構造的な類似性を示す点や、

発生学的に第3鰓嚢を発生原基とする胸腺が一時的に扁桃の発生原基である第2鰓嚢に発生するという報告もあり単純なリンパ組織とは区別して考えられている¹⁾。また扁桃は哺乳類の中でも齧歯類には認められず、このことはヒト扁桃の研究を困難なものとしている一因であろう。

2. 個体発生

扁桃は個体発生学的に鰓性器官の一つであり、ヒトでは胎齢6週に第2鰓嚢の残遺部（扁桃洞）の内胚葉上皮を原基として形成されることより始まる^{2,3)}。胎齢12週には第2鰓嚢の上皮が増生して内胚葉芽を形成し、将来扁桃の実質を形成する中胚葉に侵入した後、内胚葉芽の中心の細胞は取り除かれ組織特異的な構造である扁桃陰窩が形成

される（図1A）。胎齢16週前後には陰窩周辺よりリンパ球浸潤が始まり、その後リンパ球の数の増加とともに一次リンパ小節が形成されるようになる。扁桃の基本的な構造はこの頃に確立され、出生までの間に陰窩の数は増加し複雑な枝分かれが起こる。出生直前には扁桃の最も特徴的な構造であるリンパ上皮共生（LES）が認められるようになり、外来抗原に対する反応の準備状態が完成する（図1B）。また二次リンパ小節の形成は外来抗原の曝露を受けた生後3カ月頃より始まる。

B. 扁桃免疫機構の新展開

1. リンパ上皮共生（LES）

扁桃の上皮構造は大きく2つに分けられ、扁桃

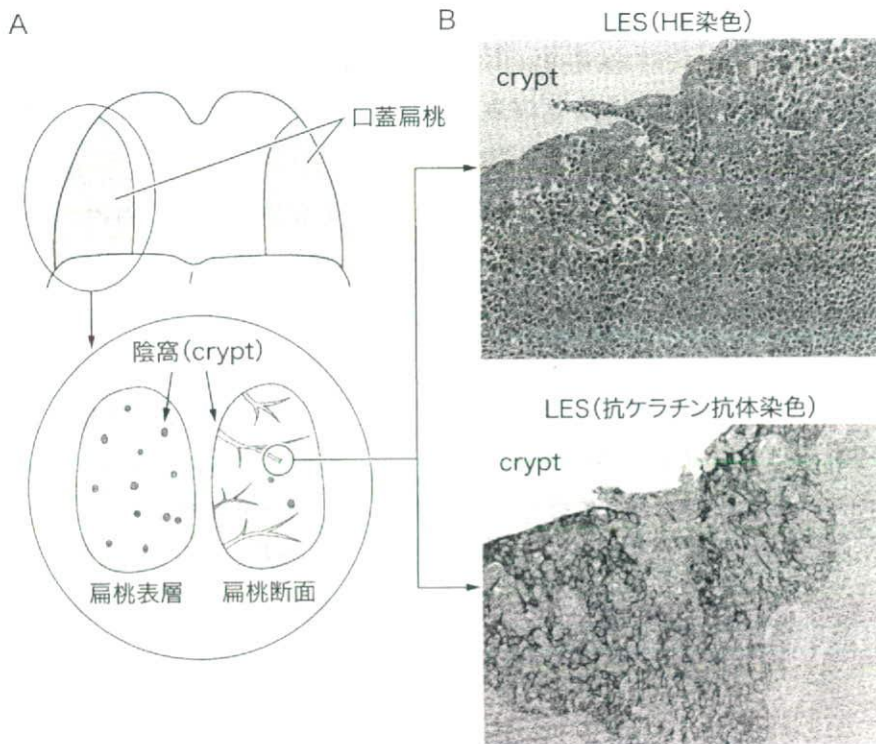


図1 扁桃陰窩とLES

- A. 扁桃表層には多数の陰窩が認められ、実質内に細かく分岐している。
 B. 陰窩を被覆する陰窩上皮細胞はその末梢で網状構造を示し、そこにはリンパ球を主体とする免疫細胞が生理的に浸潤している。このように陰窩上皮細胞と免疫細胞が混在している状態をリンパ上皮共生（LES）とよぶ。LESの抗ケラチン抗体染色では陰窩上皮の網状構造が認められる。HE染色では多数の免疫細胞が浸潤している像が確認される。

表層を覆う粘膜上皮と陰窩上皮からなる^{4,5)}。陰窩上皮は扁桃実質内に樹枝状に分岐しながら陥入し陰窩を形成している。このような構造的な特徴から、扁桃は外来の異物との接触面積を広くし効率的な抗原認識の場を形成していると考えられる。さらにはこの陰窩を被覆する陰窩上皮はLESを形成し免疫担当細胞との接触面をより広くしている。

LESとは陰窩上皮内に生理的に免疫細胞が浸潤している状態であり、陰窩分岐の末梢側を中心として認められる構造である。LESに存在する免疫細胞はB細胞が主体であり、T細胞、マクロファージ、樹状細胞などが陰窩上皮細胞と混在し抗原特異的な細胞間相互作用が行われ、外来抗原に対する免疫応答を行っている。LESを構成する上皮は外腔と内腔を完全に隔てる一般的なシート状構造ではなく、一部が途絶した隙間のある網状構造を呈している。走査電子顕微鏡像ではLESのリンパ球が陰窩上皮の間隙から陰窩内腔に露出する所見が認められ、リンパ球をはじめとする免疫細胞が外来抗原に直接コンタクトしていることも考えられている。自然免疫の研究から本来獲得免疫を担うB細胞が、微生物のLPSやCpG DNA、多糖などの繰り返し構造をもつ高分子であるPAMPs (pathogen-associated molecular patterns) をTLR (Toll-like receptor) を介してT細胞非依存的に直接認識し、抗体産生を行うことが次第に明らかになってきた^{6,7)}。またBruton's tyrosine kinaseの先天的な欠失あるいは変異によって易感染性を示すX-linked immunodeficiency (Xid) ではT細胞非依存的な抗体産生が行われないことにより易感染性を呈することが知られている⁸⁻¹⁰⁾。これらはPAMPsによるB細胞の非特異的な抗体産生が感染防御機構に重要であることを物語っている。

また細胞表面マーカーの解析からLESに局在するDC (LES-DC) は指状陥入樹状細胞 interdigitating dendritic cell (IDC) や濾胞樹状細胞

follicular dendritic cell (FDC) とフェノタイプが異なることが報告されている¹¹⁾。LES-DCはナイーブB細胞と密接しナイーブB細胞を直接刺激しているものと考えられる。外来抗原の直接的な暴露を受けるLESの構造的な特徴からこのようなLES-DCによる直接的なナイーブB細胞の刺激は、B細胞の扁桃内分化・成熟に重要であり、さらには扁桃が関与する免疫異常のメカニズムを理解する上でも重要であろう。

2. IRTA1 陽性B細胞とリンパ上皮共生

B細胞性腫瘍の原因遺伝子を検索する過程で、第一染色体長腕q21領域に免疫グロブリン受容体スーパーファミリーに属する相同性の高い5種類の新規遺伝子IRTA1~5 (immunoglobulin superfamily receptor translocation associated genes 1~5) が発見された^{12,13)}。正常組織ではその中のIRTA1陽性B細胞は扁桃のLESあるいはその近傍に局在し脾臓やリンパ節にわずかに認められるのみである¹⁴⁾。扁桃内のこれらのIRTA1陽性B細胞は記憶B細胞や単球様B細胞であることが示唆されている¹⁵⁾。また、IRTA1は細胞接着分子 (CAM) とも相同性が高いことが知られており、陰窩上皮への親和性を獲得しているのかもしれない。また、上皮内B細胞は単球様B細胞とフェノタイプが類似していることがわかってきている。現在までのところこれらの上皮親和性のあるB細胞サブセットの機能的意義については不明であるが、扁桃にみられるLESの構造上、T細胞非依存的な抗体産生を担っている可能性がある。

C. 扁桃と自己免疫疾患との関わり

1. 扁桃病巣感染症の歴史

病巣性感染症の歴史は、遙か紀元前まで遡るとされる¹⁶⁾。その当時から、局所病変が誘因とな