

200910002A

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に関する研究

平成 21 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 22 年 (2010 年) 5 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	.....	9
--------------------	-------	---

III. 研究成果の刊行物・別刷	.....	13
------------------	-------	----

# 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)

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

癌抗原ペプチドを用いたワクチン療法には、安全でかつ抗原提示細胞に効率よくワクチンを送達可能な免疫賦活剤との組み合わせが必須である。本研究ではこの目的で細胞質に存在する熱ショック蛋白質HSP90および小胞体に存在する新規HSPであるOxygen regulated protein 150 (ORP150) と抗原ペプチドとの複合体によるcross-presentationを介するCTLの誘導機構と治療への応用について検討してきた。

その結果、HSP90あるいはORP150-抗原ペプチド複合体は効率よくcross-presentation経路に入り、in vitroで抗原特異的な細胞障害性T細胞(CTL)を誘導できることが明らかとなった。またHSP90-CpG複合体をマウスに投与すると、CpG単独と比較して、多量のIFN- $\alpha$ を産生誘導した。樹状細胞に取り込まれたHSP90あるいはORP150-抗原ペプチド複合体の局在を共焦点レーザー顕微鏡で観察すると、Rab5<sup>+</sup>、EEA-1<sup>+</sup>のearly endosome、すなわちstatic endosomeとRab11<sup>+</sup>のrecycling endosomeにのみ存在することを確認した。このようにCTLを誘導可能な効率の良いクロスプレゼンテーションは、HSP-抗原ペプチド複合体がstatic endosomeに誘導されることが重要であることが明らかとなった。

さらにこのような複合体はin vivoの腫瘍拒絶モデルでも効率よく働くことが確認された。ヒト化マウスのひとつといえるHLA-A24トランスジェニックマウスでヒト癌抗原ペプチドであるsurvivin2BとHSP90、ORP150の複合体を癌ワクチンとして投与すると、いずれも著明な腫瘍拒絶をみせた。このことは現在世界中で開発されているヒト癌抗原ペプチドの抗原性エンハンサーとしてHSPが広い有用性をもつことを示唆した。

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)  
廣橋 良彦 (札幌医科大学・助教)  
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益々その重要性を増している。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(HLA)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、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、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、LPSなどの外因性種々リガンド、あるいは尿酸、HSP(Heat Shock Protein)、熱ショック蛋白質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等の解明により大きく理解が進んだ。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に行ってきたが、加えて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。特に本研究で我々は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。

本研究では、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の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 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の道筋をつけることを目的とする。具体的には HSP-抗原複合体による樹状細胞内でプロセッシングの時間的、空間的解析など基礎研究を深化させ、さらに臨床応用に向けた具体的な研究を更におし進める。

## B. 研究方法

### 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表面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リンパ球へ抗原をクロス提示する可能性が考えられている。

我々はこのような可能性について研究を遂行してきたが、今日知られているヒトHSPのうち、特にHSP90とORP150 (oxygen-regulated protein 150)にHLAクラスIへの抗原クロス提示活性のあることを明らかにした (J. Immunol., 183:5861, 2009, J. Immunol., 179:1803, 2007)。

従って、本研究ではHSP90および、ORP150と我々がここ5～6年研究を遂行している腫瘍抗原ペプチド、すなわちHLA-A24拘束性腫瘍抗原ペプチドsurvivin2BあるいはSYT-SSX肉腫抗原ペプチドとのHSP/抗原ペプチド複合体を利用し、HLA-A24トランスジェニックマウスを用いてT細胞（特にCTL）へのいわゆる抗原交叉提示が可能かをみる。

どのような細胞内ルートを経てこのような提示がなされるのかは相当部分研究が進んだ。ここでは、CTLへのDC内交叉提示ルートの詳細な部分の解析とCTL誘導、活性化機構をマウスをモデルにし、そして最終的にヒトで決定する。

### 2) APC上のHSP受容体遺伝子クローニング：

我々の今日迄の実験データはAPCにHSPをリガントとする受容体が存在し、この受容体を介してHSPのAPCの活性化やCTLへの抗原交叉提示がなされるらしい。他方、この課題に対しては今日迄いくつかの報告がみられている。すなわちHSP70はTLR4、CD14、小胞体シャペロンgp96はTLR2、TLR4あるいはCD91、LOX-1、SR-A、またHSP60はTLR-2が受容体となり得るとい

しかし、HSP90、ORP150 (HSP110) についてはその受容体は不明のままである。

従って、ここでは特に抗原ペプチドのHLAクラスIへのクロス提示活性をもつHSP90およびORP150についてそのAPC上の受容体を遺伝子クローニングし、クロス提示の分子機構とその応用の道筋を明らかにする。

### 3) HSP/抗原複合体の臨床応用：

#### a) HSP/抗原複合体のin vivoにおける抗原性増強効果と免疫応答

ここでは抗原ペプチドをHSP/抗原複合体にすることにより抗原ペプチドの免疫原性の増強をいかにはかれるか、in vivoで実際、効果の発現増強を明らかに認めるか、等の検証を行う。

#### b) HLA-A24トランスジェニックマウス原発化学発癌腫瘍におけるHSP/抗原ペプチド複合体の癌ワクチン効果前臨床試験

ヒト臨床試験への応用を目指し、ここではそのモデル動物実験を行い、効果の検討をする。すなわち、まずHLA-A24トランスジェニックマウスに化学発癌剤で原発腫瘍を誘導する。サバイビンは殆どの腫瘍で強発現を呈するIAP (inhibitor of apoptosis proteins) である。次にこれを株化し、HSP/survivin2B抗原複合体を用いて、この複合体の癌ワクチンとしての効果の増強作用を決定する。

我々はこの点に関し、すでに予備データを得ている。即ちHSP90もORP150も、この原発腫瘍の治療モデルでsurvivin2Bの抗原性を明らかに高め、腫瘍特異的拒絶を示している。ここではCTL頻度、活性化と治療効果が高く相関するか否かの検定を行う。HSP90、ORP150ともに病理学的には注射局所に軽い炎症をおこすのみであるが、引き続き毒性等の検証の前臨床試験も行う。

本研究は組換えDNA実験、マウスを用いた動物実験、患者検体を用いた解析や実験を行うことから、以下のように、法令・指針等に基づく倫理的配慮を十分にする。

組換え遺伝子実験については「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」などの各種国の規則に基づき作成された札幌医科大学医学部および動物実験施設部の各施設の遺伝子組換え実験ガイドラインに従って、実験計画書を各施設遺伝子組換え実験安全委員会に申請し、審査され既に承認を受けている。実験は必要に応じて、整備されたP2施設で行う。

動物実験については、文部科学省交際局長通知「大学等における動物実験について」に基づき札幌医科大学医学部および動物実験施設部の各施設の動物実験ガイドラインに従って作成した実験計画書を各施設動物実験委員

会に申請し、審査され承認を受けている。

健常人および患者臨床検体を用いる研究については、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に従って、札幌医科大学医学部倫理委員会に申請し、審査され承認を受けている。

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。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、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している。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される。

#### 4) 臨床試験の準備

HSP/サバイビン2B抗原複合体が癌ワクチンとして腫瘍の治療、予防効果が確立されれば、ヒトでの臨床試験の準備に入り、既にGMPグレードのHSPの作製に着手している国内企業研究所と共同研究を加速する。

### C. 研究結果

癌抗原ペプチドを用いたワクチン療法には、安全でかつ抗原提示細胞に効率よくワクチンを送達可能な免疫賦活剤との組み合わせが必須である。この目的で細胞質に存在する熱ショック蛋白質 HSP90 および小胞体に存在する新規 HSP である Oxygen regulated protein 150 (ORP150) と抗原ペプチドとの複合体による cross-presentation を介する CTL の誘導機構と治療への応用について検討した。

その結果、HSP90 あるいは ORP150-抗原ペプチド複合体は効率よく cross-presentation 経路に入り、*in vitro* で抗原特異的な細胞障害性 T 細胞 (CTL) を誘導できることが明らかとなった。また HSP90-CpG 複合体をマウスに投与すると、CpG 単独と比較して、多量の IFN- $\alpha$  を産生誘導した。樹状細胞に取り込まれた HSP90 あるいは ORP150-抗原ペプチド複合体の局在を共焦点レーザー顕微鏡で観察すると、Rab5<sup>+</sup>, EEA-1<sup>+</sup> の early endosome、すなわち static endosome と Rab11<sup>+</sup> の recycling endosome にのみ存在することを確認した。

このように CTL を誘導可能な効率の良いクロスプレゼンテーションは、HSP-抗原ペプチド複合体が static endosome に誘導されることが重要であることが明らかとなった。

さらにこのような複合体は *in vivo* の腫瘍拒絶モデルでも効率よく働くことが確認された。ヒト化マウスのひとつといえる HLA-A24 トランスジェニックマウスでヒト癌抗原ペプチドである survivin2B と HSP90、ORP150 の複合体を癌ワクチンとして投与すると、いずれも著明な腫瘍拒絶をみせた。また、ヒト癌患者のリンパ球や樹状細胞を用いた実験で多くの患者でこれら HSP により抗原ペプチドのクロス提示が高い効率で強化されることも確認された。このことは現在世界中で開発されているヒト癌抗原ペプチドの抗原性エンハンサーとして HSP が広い有用性をもつことを意味している。

### D. 考察

近年、様々な方法で癌治療は大きく進展してきた。免疫学的な治療もヒトがん抗原が明らかにされ特にペプチドあるいは蛋白抗原を用いた免疫治療、予防が期待されている。実際、英国製薬会社 GSK はこのようながんワクチンの創薬に向け世界的規模でコンソーシアムを形成している。我が国の製薬のいくつものが大きな関心を示しだしている。

そのような状況のなか、ヒトがんワクチンの臨床応用に向けたひとつの大きな課題は、これらがん抗原の免疫原性強化、エンハンシングである、がん抗原そのものの免疫原性は決して強いものではなく固形癌の化学療法効果のメルクマールの一つ RECIST 評価では、著明な効果を持つものは少なく、ワクチン免疫原性の飛躍的な増強が課題となっている。我々はヒトがん抗原の同定には実績がある。研究体制も国内トップクラスと自負する。一方、HSP ががん抗原の抗原性のエンハンサーとして働くことがわかりつつある。我々は HSP の免疫学的研究にも実績がある。これらを融合しワクチン免疫原性の増強をはかろうとする本研究は臨床的に真に有効な免疫治療、予防の基盤をなす可能性があり、日常のがん治療はもとより、将来的にはがん予防にも応用可能であり、ひいては厚生労働行政にも貢献すると考える。

### E. 結論

本研究により HSP のなかでも特に HSP90、ORP150 がヒト癌抗原ペプチドの免疫原性を大きく高めることが明らかにされた。

現在世界的に開発が行われているヒト癌ワクチンを使用した免疫治療や癌予防の前進にひとつの大きな道筋を与えるものと考えられた。

## 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. 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
2. 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.
3. Koshiha, 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
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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
11. 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.
12. 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
13. 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
14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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
  18. 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.*, 58:1801-1807, 2009
  19. 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.*, 32:474-485, 2009
  20. 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.*, 100:798-806, 2009
  21. 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
  22. 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.
  23. Tsukahara, T., Kawaguchi, S., Torigoe, T., Takahashi, A., Murase, M., Kano, M., Wada, T., Kaya, M., Nagoya, S., Yamashita, T. and Sato, N. HLA-A\*0201-restricted CTL epitope of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor. *J. Transl. Med.* 7:44-51, 2009
  24. Nakatsugawa, M., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Asanuma, H., Takahashi, A., Inosa, S., Kiriya, K., Nakazawa, E., Harada, K., Takasi, H., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Shijubo, N., Honda, R., Nomura, N., Hasegawa, T., Takahashi, H. and Sato, N. A novel spliced form of a lens protein as a novel lung cancer antigen, Lengsin splicing variant 4. *Cancer Sci.*, 100:1485-1493, 2009.
  25. Homma, I., Kitamura, H., Torigoe, T., Tanaka, T., Sato, E., Hirohashi, Y., Masumori, N., Sato, N. and Tsukamoto, T. Human leukocyte antigen class I down-regulation in muscle-invasive bladder cancer: Its association with clinical characteristics and survival after cystectomy. *Cancer Sci.*, 100:2331-2334, 2009
  26. Sato, M., Yamashita, T., Ohkura, M., Osai, Y., Sato, A., Takada, T., Matsusaka, H., Ono, I., Tamura, Y., Sato, N., Sasaki, Y., Ito, A., Honda, H., Wakamatsu, K., Ito, S. and Jimbow, K. N-propionyl-cysteaminylphenol-magnetite conjugate (NPrCAP/M) is a nanoparticle for the targeted growth suppression of melanoma cells. *J. Invest. Dermatol.*, 129:2233-2241, 2009.
  27. Hirohashi, Y., Torigoe, T., Hirai, I., Tamura, Y., Nakatsugawa, M., Inoue, Y., Kanaseki, T., Kamiguchi, K., Ikeda, H., Sasaki, A., Yamanaka, N. and Sato, N.



- Establishment of shared antigen reactive cytotoxic T lymphocytes using co-stimulatory molecule introduced autologous cancer cells. *Exp. Mol. Pathol.*, Oct 8, 2009.
28. Takada, T., Yamashita, T., Sato, M., Sato, A., Ono, I., Tamura, Y., Sato, N., Miyamoto, A., Ito, A., Honda, H., Wakamatsu, K., Ota, S., Jimbow, K. Growth inhibition of re-challenge B16 melanoma transplant by conjugates of melanogenesis substrate and magnetite nanoparticles as the basis for developing melanoma-targeted chemo-thermo-immunotherapy. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2009:457936, 2009
  29. Honma, I., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Kitamura, H., Sato, E., Masumori, N., Tamura, Y., Tsukamoto, T., Sato, N. Aberrant expression and potency as a cancer immunotherapy target of alpha-methylacyl-coenzyme A racemase in prostate cancer. *J. Transl. Med.*, 7:103-110, 2009.
  30. Torigoe, T., Tamura, Y., Sato, N. Heat shock proteins and immunity: application of hyperthermia for immunomodulation. *Int. J. Hyperthermia*, 25:610-616, 2009.
  31. 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 endoplasmic reticulum-resident oxygen regulated protein 150 (ORP150)-peptide complexes. *J. Immunol.*, 183:5861-5869, 2009.
  32. Murase, M., Kano, M., Tsukahara, T., Takahashi, A., Torigoe, T., Kawaguchi, S., Kimura, S., Wada, T., Uchihashi, Y., Kondo, T., Yamashita, T. and Sato N. Side population cells have the characteristics of cancer stem-like cells/cancer-initiating cells in bone sarcomas. *Brit. J. Cancer*, 101:1425-1432, 2009.
  33. Ohno, K., Nishimori, H., Yasoshima, T., kamiguchi, K., Hata, F., Fukui, R., Okuya, K., Kimura, Y., Denno, R., Kon, S., Ueda, T., Sato, N. Hirata, K. Inhibition of osteopontin reduces liver metastasis of human pancreatic cancer xenografts injected into the spleen in a mouse model. *Surg. Today*, 40:347-356, 2010.
  34. Hirohashi, Y., Torigoe, T., Inoda, S., Takahashi, A., Morita, R., Nishizawa, S., Tamura, Y., Suzuki, H., Yoyota, M., Sato, N. Immune response against tumor antigens expressed on human cancer stem-like cells/tumor-initiating cells. *Immunotherapy*, 2:201-211, 2010
  35. Okuya, K., Tamura, Y., Saito, K., Kutomi, G., Torigoe, T., Hirata, K., Sato, N. Extracellular heat shock protein 90 (Hsp90) directs self-DNA to static early endosome-resident TLR-9, leading to type I interferon production. *J. Immunol.*, June issue.
- 1-2. 書籍
1. 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・免疫ロジー、診断と治療社、p102-109、2008.
  2. 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・免疫ロジー、診断と治療社、p95-100、2008.
  3. 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.
  4. 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.
  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. 佐藤昇志、笠原正典編著：腫瘍。器官病理学、南山堂、印刷中。
  7. 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。
  8. 高岡晃教、佐藤昇志、宮崎忠昭：IFN、サイトカイン-2 が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、p. 358-362、2009.
  9. 藤倉大輔、岩井淳、佐藤昇志、宮崎忠昭：IFN、サイトカイン-1 が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。がんの分子標的治療、南山堂、p. 352-357、2009.
  10. 佐藤昇志、廣橋良彦、塚原智英、田村保明、一宮慎吾、鳥越俊彦：バイオ医薬の開発技術とシーズ。第 30 章がんペプチド免疫治療、シーエムシー出版、p. 296-309、

2009.

2. 学会発表

1. Torigoe, T, 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.
  2. Torigoe, T., 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.
  3. Torigoe, T., Sato, N. Exploration of novel tumor antigens and translational study of peptide-based cancer vaccine-from bench to bedside and lesson from bedside-. 第36回国際癌医学生物学会、東京、10月5-9日、2008.
  4. Tanaka, T., 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.
  5. Torigoe, T., Sato, N. Impact of HLA class I down-regulation in the immune escape of cancer and its prevention by histone deacetylase inhibitors. 13th World Congress on Advances in Oncology and 11th International Symposium on Molecular Medicine Crete, Greece, Oct. 9-11, 2008.
  6. Torigoe, T., 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.
  7. Yabe, H., Sato N. 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.
  8. Sato, N. Markers of immune responses against tumor antigens expressed by human cancer-initiating cells. US-Japan workshop on immunological molecular markers in oncology, Hawaii, March 23-24, 2009.
  9. Sato, N. Pathology-based development of human cancer immunotherapy. 第68回日本癌学会学術総会、シンポジウム、横浜、10月1-3日、2009.
  10. Tamura, Y., Sato, N. Targeting immune-competent endosome by heat shock proteins (HSPs) for enhancing cancer immunotherapeutic potential. 第68回日本癌学会学術総会、International Sessions、横浜、10月1-3日、2009.
  11. Sato, N. HSP as the chief pilot of immunity and aseptic inflammation. The 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine / The 4th Annual Meeting of the Biomedical Society for Stress Response, Sapporo, Oct 6-9, 2009.
  12. Tamura, Y. Sato, N. : Development of HSP90-based cancer vaccine and its mechanism. The 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine/The 4th Annual Meeting of the Biomedical Society for Stress Response, Sapporo, Oct 6-9, 2009.
  13. Torigoe, T., Sato, N. Identification of cancer stem cell antigens revealed unique characteristics of triple negative breast cancer. 14th World Congress on Advances in Oncology and 12th International Symposium on Molecular Medicine, Loutraki, Greece, Oct. 15-17, 2009.
  14. Tsukahara, T., Sato, N. Apoptosis regulator protein PBF is an immunological target for patients with osteosarcoma. 24<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society for Biological Therapy of Cancer. Washington DC, USA, Oct. 28-31, 2009.
  15. Sato, N. Cancer, Immunology and Photonics Science. Symposium, 10<sup>th</sup> Chitose International Forum Photonics Science & Technology, Chitose, Japan, Nov 13-14, 2009.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
  1. 鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志：新規腫瘍抗原ペプチド。特願 2008-510854、2008。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、10月27日、2008。
  2. 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、10月20日、2008。
  3. 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、10月4日、2008。
  4. 鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志、上口権二郎、守田玲菜、西澤哲、高橋あかり：がん幹細胞分子マーカー。PCT/JP2009/005676、

10月27日、2009.

5. 鳥越俊彦、廣橋良彦、水内将人、佐藤昇志、鈴木哲、清水佳隆、佐藤雄一郎：抗原特異的T細胞誘導能測定法. 特願2009-199109、8月29日、2009.
6. 鳥越俊彦、高橋あかり、廣橋良彦、佐藤昇志：がん幹細胞分子マーカー. PCT/JP2009/061154、6月12日、2009
7. 佐藤昇志、鳥越俊彦、田村保明、佐藤雄一郎、清水佳隆：癌ワクチン. 特願2009-124041、5月22日、2009.
8. 一宮慎吾、菊地智樹、外岡暁子、佐藤昇志：腫瘍マーカーおよびその利用. 特願2009-095561、4月10日、2009.
9. 鳥越俊彦、廣橋良彦、中津川宗秀、佐藤昇志、高橋あかり：SOX2由来のHLA-A24結合性癌抗原ペプチド. 特願2009-068656、3月19日、2009.

## 2. その他

### 新聞報道など

1. 日経産業新聞 (2008年5月)
2. 日経バイオ (2008年10月)
3. NHK (2009年5月)
4. NHK (2009年10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
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・免疫学	診断と治療社	東京	2008	102-109
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・免疫学	診断と治療社	東京	2008	95-100
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
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
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	
佐藤昇志、笠原正典編著		佐藤昇志、笠原正典編著	腫瘍、器官病理学	南山堂	東京	2009	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	2009	
高岡晃教、佐藤昇志、他	IFN, サイトカイン-2 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	東京	2009	358-362
藤倉大輔、佐藤昇志、他	IFN, サイトカイン-1 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.		がんの分子標的治療	南山堂	東京	2009	352-357
佐藤昇志、廣橋良彦、他	第30章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	東京	2009	296-309

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
Kimura, S., Sato, N., et al.	Clonal T cell response against autologous pleomorphic malignant fibrous histiocytoma antigen presented by retrieved HLA-A*0206.	J. Orthop. Res.	26	271-278	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
Koshiba, S., Sato, N., et al.	Tonsillar crypt epithelium of palmo-plantar pustulosis secretes interleukin 6 to support B-cell development via p63/p73 transcription factors.	J. Pathol	214	75-84	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
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
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
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
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
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
Takeuchi, H., Sato, N., et al.	Gene expression profile of dorsal root ganglion in a lumbar radiculopathy	Spine	33	2483- 2488	2008
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
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
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
Yamano, K., Sato, N., et al.	Diagnosis of alveolar echinococcosis using immunoblotting with pleural low molecular weight antigens.	J. Helminthol.	83	57-61	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
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

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
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.	58	1801-1807	2009
Inoda, S., Sato, N., et al.	Cep55/c10orf3, a tumor antigen derived from a centrosome residing protein in breast carcinoma.	J. Immunother.	32	474-485	2009
Hirohashi, Y., Sato, N., et al.	The functioning antigens; beyond just as the immunologic targets.	Cancer Sci.	100	798-806	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
Sato, N., et al.	Molecular pathologic approaches to human tumor immunology.	Pathol. Int.	59	205-217	2009
Tsukahara, T., Sato, N., et al.	HLA-A*0201-restricted CTL epitope of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor.	J. Transl. Med.	7	44-51	2009
Nakatsugawa, M., Sato, N., et al.	A novel spliced form of a lens protein as a novel lung cancer antigen, Lengsin splicing variant 4.	Cancer Sci.	100	1485-1493	2009
Homma, I., Sato, N., et al.	Human leukocyte antigen class I down-regulation in muscle-invasive bladder cancer: Its association with clinical characteristics and survival after cystectomy.	Cancer Sci.	100	2331-2334	2009
Sato, M., Sato, N., et al.	N-propionyl-cysteaminyphenol- magnetite conjugate (NPrCAP/M) is a nanoparticle for the targeted growth suppression of melanoma cells.	J. Invest. Dermatol.	129	2233-2241	2009
Hirohashi, Y., Sato, N., et al.	Establishment of shared antigen reactive cytotoxic T lymphocytes using co-stimulatory molecule introduced autologous cancer cells.	Exp. Mol. Pathol.	Oct 8		2009
Takada, T., Sato, N., et al.	Growth inhibition of re-challenge B16 melanoma transplant by conjugates of melanogenesis substrate and magnetite nanoparticles as the basis for developing melanoma-targeted chemo-thermo-immunotherapy.	J. Biomed. Biothechnol.		2009:457936	2009
Honma, I., Sato, N., et al.	Aberrant expression and potency as a cancer immunotherapy target of alpha-methylacyl-coenzyme A racemase in prostate cancer.	J. Transl. Med.	7	103-110	2009
Torigoe, T., Sato, N., et al.	Heat shock proteins and immunity: application of hyperthermia for immunomodulation.	Int. J. Hyperthermia	25	610-616	2009
Kutomi, G., Sato, N., et al.	Targeting to static endosome is required for efficient cross-presentation of endoplasmic reticulum-resident oxygen regulated protein 150 (ORP150)-peptide complexes.	J. Immunol.	183	5861-5869	2009
Murase, M., Sato, N., et al.	Side population cells have the characteristics of cancer stem-like cells/cancer-initiating cells in bone sarcomas.	Brit. J. Cancer	101	1425-1432	2009

Ohno, K., Sato, N., et al.	Inhibition of osteopontin reduces liver metastasis of human pancreatic cancer xenografts injected into the spleen in a mouse model.	Surg. Today	40	347-356	2010
Hirohashi, Y., Sato, N., et al.	Immune response against tumor antigens expressed on human cancer stem-like cells/tumor-initiating cells.	Immunotherapy	2	201-211	2010
Okuya, K., Sato, N., et al.	Extracellular heat shock protein 90 (Hsp90) directs self-DNA to static early endosome-resident TLR-9, leading to type I interferon production.	J. Immunol.		issue	2010



### III. 研究成果の刊行物・別刷

# I 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

札幌医科大学外科学第一講座 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  
同 病理学第一講座 九富五郎, 鳥越俊彦, 奥谷浩一, 佐藤昇志

## はじめに

癌として認識できる病変形成には, 細胞が長い時間をかけ遺伝子変異を積み重ね, かつ生体防御系としての特異的あるいは非特異的な免疫機構の認知から逃れ(escape mechanism: エスケープ機構)での増殖が必要条件となる. エスケープ機構については種々報告されるに至っているが, 免疫系では排除のできない細胞が選択的に増殖している可能性も否定しえない. しかし, あくまでも癌細胞が一個人において異物として存在しているということであるならば, 免疫機構から常に監視されていると考えねばならず, したがって免疫原性の強弱を含め癌細胞の特性がその存在の可否を決定している一つの要因といえる.

癌細胞をこのような視点から捉えると, 程度の差こそあれ, 免疫学的排除機構を利用した治療に期待がもたれる. そこで, より有用性を高める細胞障害性 T 細胞(cytotoxic T-lymphocyte: CTL)の刺激方法と抗原性の高い認識システムの確立が治療の視点から望まれる. さらに癌細胞が有するエスケープ機構の特徴を把握する一環として, 抗原認識機構における genetic あるいは epigenetic な分子機構変化を解明することが要求されている(表 1). 以前より, Human Lymphocyte Antigen: HLA クラス I の発現

表 1 癌細胞のエスケープ機構の成因

成因	可逆性	治療法
I. Genetic 遺伝子 (HLO)	非可逆的	遺伝子治療
II. Epigenetic DNA メチル化 ヒストン脱アセチル化 (siRNA/miRNA)	可逆的	反応阻害薬

低下あるいは消失した癌細胞の存在は把握されていたが<sup>1,2)</sup>, 札幌医科大学病理学第一講座でヒトの HLA クラス I のすべてのアレルの解析を包含できるモノクローナル抗体を作成しえた<sup>4)</sup>ことから, この領域の分析が一挙に進んでいる. 今日, 臨床応用へ期待が持たれる多くの固型癌の抗原分子が急速に明らかにされ, 数多くの臨床試験が行われている. 中でも癌ワクチン療法については, 人工的に抗原分子を造り出すことが可能となっている今日, HLA クラス I の細胞膜上での表出とその機能の発揮が, 最新の実践的な癌ワクチン療法の成績向上に期待が寄せられている.

## 癌ペプチド抗原作用機構の基本的概念

T 細胞はその機能の種別などによって分類され, 中でもヒト癌細胞が作成する癌抗原を認識するリセプターを有する T 細胞は CTL と総称

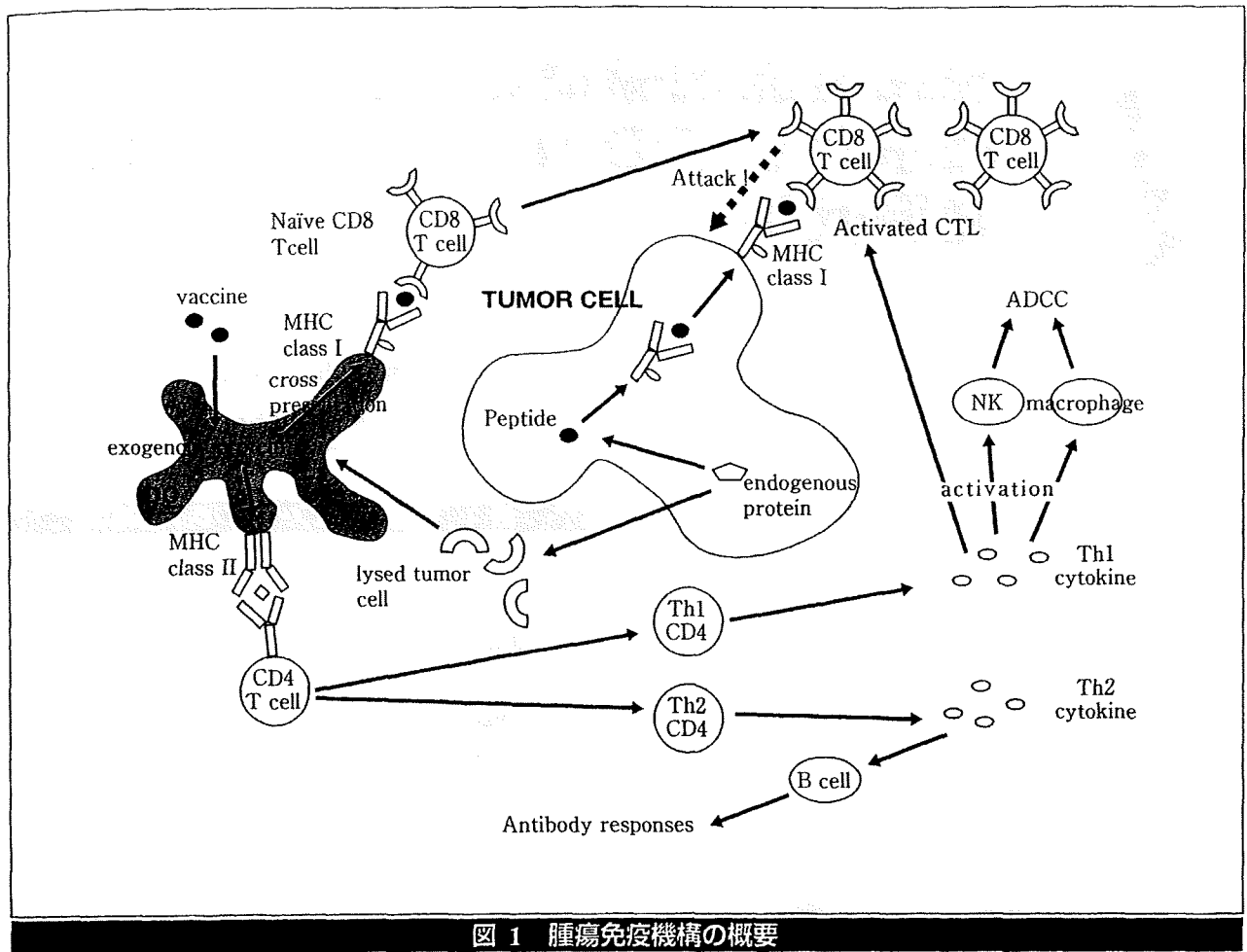


図 1 腫瘍免疫機構の概要

され、CD8 陽性 T 細胞として今日では捉えられている。ヘルパー T 細胞である CD4 陽性 T 細胞が産生するサイトカインなどの刺激によってその機能が発揮される(図 1)。CD8 陽性 T 細胞は HLA クラス I 拘束性に、CD4 陽性 T 細胞はクラス II 拘束性に癌抗原を認識する(図 1)。癌抗原の存在については、癌細胞が一定の配列の蛋白あるいはミスフォールディングにて誤った配列の蛋白を過剰に産生することとなり、その蛋白がプロテオソーム内でペプチドレベル(アミノ酸数として 8~10 個)に分解され、そのペプチドが小胞体に輸送され、そこで HLA クラス I と複合体を形成し、細胞表面上に出示する(図 2)。このように癌細胞膜表面上の HLA クラス I 上はペプチド(癌抗原)が占拠している状態となっており、それを CD8 陽性細胞が認

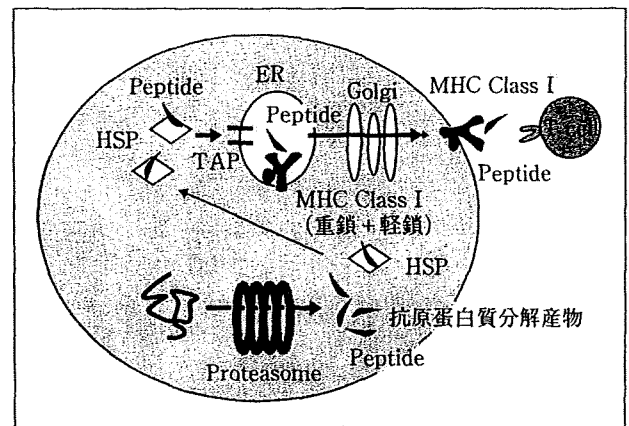


図 2 MHC クラス I 抗原提示経路

識する。また HLA クラス II にも、結合に重要な役割を果たす部位が決まっており、一定のアミノ酸とが結合性を有することが知られており、この特性が免疫療法を成立させる基本の一つとなっている。

本項では HLA クラス I について概説するものである。

### 癌抗原認識からのエスケープ機構

そもそも癌細胞は、個体の有する自然および特異的免疫機構の監視機構から逃れて生育しているものとして捉えることもできる。この監視機構から逃れる機序については多くの事象が確認されており、エスケープ機序の解明とそこからの排除のための方策についての研究が盛んに行われてきた。エスケープ機構には「腫瘍側の因子」と「T 細胞側の因子」に分類され(表 2)、各種機序について詳細に報告されている<sup>5-7)</sup>。担癌生体でこれらの現象のすべてが存在するのではなく、その種類や程度は様々である。このための克服策は、癌ワクチン療法実施上、避けて通れぬ重要な課題である。個々の癌ワクチン療法を実施する中で、*in vivo*、*in vitro* でのエスケープ機構の詳細な分析が、治療成績向上のための大切な基礎と考えられる。近年、癌細胞クロマチン(図 3A)においては、紹介する過剰な DNA メチル化(図 3B)あるいはヒストン脱アセチル化(図 3C)によって、ヒストンの N 末端は

表 2 腫瘍免疫エスケープ機構

#### A. 腫瘍側の因子

MHC 重鎖欠失  
 $\beta_2$ ミクログロブリン欠失  
 抗原分子の欠失  
 TAP 欠失  
 LMP 欠失  
 Fas リガンド発現  
 免疫制御分子(TGF $\beta$  など)の放出

#### B. CTL 側の因子

T 細胞受容体シグナル伝達異常  
 Th1/Th2 バランスの喪失  
 T 細胞欠失  
 キラー細胞抑制受容体の発現  
 Treg による T 細胞制御

陽性荷電となり陰性荷電の DNA と結合して転写が抑えられる。その後、MBP はヒストンメチル化酵素と結合し、N 末端はメチル化し(図 3D)、その部分を認識するヘテロクロスチン蛋白(HPI)が結合し(図 3E)、HPI 同士が重合することによりその領域は凝縮する(図 3F)。増殖抑制遺伝子やアポトーシス誘導遺伝子の発現のための転写抑制を生じ、このことが癌のエスケープ機序の一つとして関与していることが明らかとなっている<sup>8,9)</sup>。本項では HLA クラス I 発

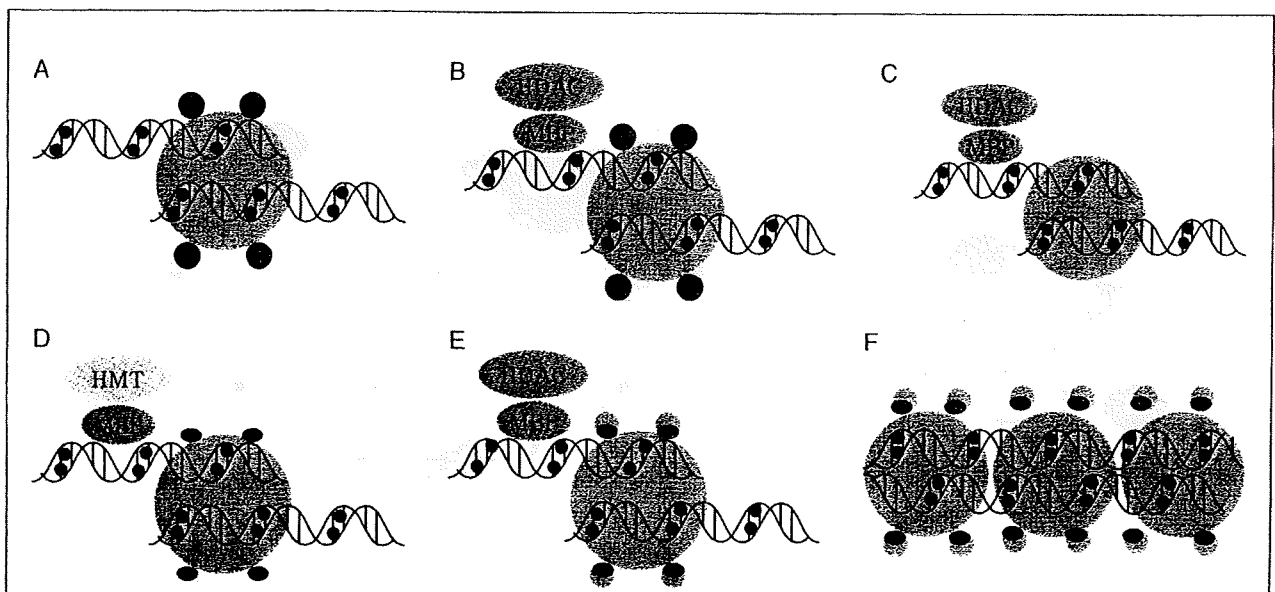


図 3 DNA メチル化とクロマチン構造の変化