

201008002A

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 22 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 23 年 (2011 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	-----	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)

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

本研究は、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を目指したものである。本研究では 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の相当部分を明らかにした。これを基に臨床応用に向けた動物モデルの具体的な研究を更におし進めた。その結果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。すなわち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)

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、本年度は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ことを目的とした。

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。

我々は、今日までヒトがん抗原同定を次々行ってきたが、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

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。

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た。

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した。

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ふ。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ことを試みた。

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、等の検証を行った。

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した。

我々はこの点に関し、すでに予備データを得た。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た。今後更なる検定を行い、CTL頻度、活性化と治療効果が強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を行う。

4) 臨床試験

上の成績は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たといえる。従って、ヒトでの臨床試験の準備に入り、多数癌患者のリンパ球、樹状細胞を用いHSP/サバイビン2B抗原複合体の抗原性増強効果を解析した。また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し、また臨床教室の協力のもと臨床試験に入る準備を行った。

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行った。

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施設で行った。

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た。

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た。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た。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た。

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- α 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⁺, EEA-1⁺ の early endosome、すなわち static endosome と Rab11⁺ 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。

すなわち survivin2B ペプチド投与下の大腸癌患者あるいは膀胱癌の複数患者から末梢血 T リンパ球と樹状細胞を分離し、HSP90-survivin2B ペプチド特異的 CTL の in vitro 誘導を検討した。その結果、テトラマ-法でも ELISPOT 法でもこの複合体により survivin2B ペプチド特異的 CTL 数が 3~5 倍に増えることが認められ、ペプチド単体より明らかな CTL 応答性の増強が確認された。

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た。

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シアムを形成している。我が国の製薬のいくつもの大きな関心を示している。

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、厚生労働行政にも必ずや貢献すると考える。

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。

我々のこのような研究は 2011 年に入り J. Immunol. (下記論文リスト No. 24) と Int. Immunol. (同 No. 25) で相ついでその号のトップ論文として紹介されたことから研究の先端性、先進が示されているところと考える。

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. 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.
2. 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.
3. Torigoe, T., Tamura, Y., Sato, N. Heat shock proteins and immunity: application of hyperthermia for immunomodulation. *Int. J. Hyperthermia*, 25:610-616, 2009.
 4. 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.
 5. Takada, T., Yamashita, T., Sato, M., Sato, A., Ono, I., Tamura, Y., Sato, N.m, Miyamoto, A, Ito, A., Honda, H., Wakamstu, K., Oto, 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. Biothechnol.*, 2009:457936, 2009
 6. 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.*, 88:128-132, 2009.
 7. 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., Wakamastu, K., Ito, S. and Jimbow, K. 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.
 8. 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.
 9. Nakatsugawa, M., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Asanuma, H., Takahashi, A., Inosa, S., Kiriyama, 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Inoda, S., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Nakatsugawa, M., Kiriyama, 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.
 15. 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.
16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Okuya, K., Tamura, Y., Saito, K., Kutomi, G., Torigoe, T., Hirata, K., Sato, N. Spatiotemporal regulation of heat shock protein 90-chaperoned self-DNA and CpG-oligodeoxynucleotide for type I IFN induction via targeting to static early endosome. *J. Immunol.* 184:7092-7099, 2010.
 23. 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.
 24. Tamura Y, Hirohashi Y, Kutomi G, Nakanishi K, Kamiguchi K, Torigoe T, Sato N. Tumor-Produced Secreted Form of Binding of Immunoglobulin Protein Elicits Antigen-Specific Tumor Immunity. *J. Immunol.* 186:4325-4330, 2011. **Selected paper in "In this issue" of the Journal**
 25. Oura, J., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Kutomi, G., Sahara, H., Torigoe, T., Himi, T., and Sato, N. Extracellular heat shock protein 90 plays a role in translocating chaperoned antigen from endosome to proteasome for generating antigenic peptide to be cross-presented by dendritic cells. *Int. Immunol.*, 23:223-237, 2011. **Selected paper in "In this issue" of the Journal**
 26. Tanaka, T., Kitamura, H., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Masumori, N., Sato, N. and Tsukamoto, T. Autoantibody against hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-3 is a potential serological marker for renal cell carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 137(5):789-794, 2011.
 27. Kano, M., Tsukahara, T., Emori, M., Murase, M., Torigoe, T., Kawaguchi, S., Wada, T., Yamashita, T., Sato, N. Autologous CTL response against cancer stem-like cells/cancer-initiating cells of bone malignant fibrous histiocytoma. *Cancer Sci.* in press. May issue, 2011
 28. Kameshima, H., Tsuruma, T., Torigoe, T., Takahashi, A., Hirohashi, Y., Tamura, Y., Tsukahara, T., Ichimiya, S., Kanaseki, T., Iwayama, Y., Sato, N., Hirata, K. Immunogenic enhancement and clinical effect by type-I interferon of anti-apoptotic protein, survivin-derived peptide vaccine, in advanced colorectal cancer patients. *Cancer Sci.*, in press, March issue, 2011.
 29. Nakatsugawa M, Hirohashi Y, Torigoe T, Inoda S, Kiriyama K, Tamura Y, Sato E,

- Takahashi H, Sato N. Comparison of speedy PCR-ssp method and serological typing of hla-a24 for Japanese cancer patients. *J Immunoassay Immunochem.* 32:93-102, 2011.
30. Saito, K., Tamura, Y., Kukita, K., Kutomi, G., Okuya, K., Asanuma, H., Torigoe, T., Hirata, K., Sato, N. Heat shock protein 90 governs self-nucleic acid recognition by Toll-like receptors. *Nature*, in submission.
 31. Morita, R., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Takahashi, A., Saka, E., Asanuma, H., Suzuki, H., Tamura, H., Nakazawa, E., Ito-Inoda, S., Hashino, S., Hasegawa, T., Tokino, T., Toyota, M., Asaka, M. and Sato, N. DNA methyltransferase 1 is essential for maintenance of human colon cancer stem-like cells. *Am J. Pathol.*, in press
 32. Inoda, S., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Takahashi, A., Morita, R., Nakatsugawa, M., Nishizawa, S., Tamura, Y., Tsuruma, T., Terui, T., Ishitani, K., Hirata, K. and Sato, N. Cytotoxic T lymphocytes efficiently recognize human colon cancer stem-like cells. *Am. J. Pathol.*, 178:1805-1813, 2011.
 33. Miyazaki A, Kobayashi J, Torigoe T, Hirohashi Y, Yamamoto T, Yamaguchi A, Asanuma H, Takahashi A, Michifuri Y, Nakamori K, Nagai I, Sato N, Hiratsuka H. Phase I clinical trial of survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent oral cancer. *Cancer Sci.*, 102:324-329, 2011.
 34. Inoda S, Morita R, Hirohashi Y, Torigoe T, Asanuma H, Nakazawa E, Nakatsugawa M, Tamura Y, Kamiguchi K, Tsuruma T, Terui T, Ishitani K, Hashino S, Wang Q, Greene MI, Hasegawa T, Hirata K, Asaka M, Sato N. The feasibility of Cep55/cl0orf3 derived peptide vaccine therapy for colorectal carcinoma. *Exp. Mol. Pathol.* 90:55-60, 2011.
 35. Nagashima, T., Ichimiya, S., Kikuchi, T., Saito, Y., Matsumiya, H., Ara, S., Koshihara, S., Zhang, J., Hatate, S., Tonooka, A., Kubo, T., Hirose, B., Shirasaki, H., Izumi, T., Takami, T., Himi, T. and Sato, N. Arachidonate 5-lipoxygenase establishes adaptive humoral immunity by controlling primary B cells and their cognate T cell help. *Am. J. Pathol.*, 171:222-232, 2011
- 1-2. 書籍
 1. 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. 藤倉大輔、岩井淳、佐藤昇志、宮崎忠昭：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、p. 352-357、2009.
 3. 高岡晃教、佐藤昇志、宮崎忠昭：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、p. 358-362、2009.
 4. 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。
 5. 藤倉大輔、岩井淳、高岡晃教、佐藤昇志、宮崎忠昭：癌治療の分子標的となるデスレセプターおよびインターフェロンのシグナル伝達分子、癌の分子標的治療、南山堂、印刷中。
 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. Noriyuki Sato, Yoshihiko Hirohashi, Tomohide Tsukahara, Shingo Ichimiya, Yasuaki Tamura and Toshihiko Torigoe : Cancer, Immunology and Photonics Science. Optical Devices and Systems, Biomedical and Green Technologies. 47-52. 2010
 8. 久保輝文、佐藤昇志：癌細胞、腫瘍悪性度。医学大事典、南山堂、印刷中
 9. 守田玲菜、廣橋良彦、鳥越俊彦、佐藤昇志：がん免疫療法の標的抗原、がん免疫療法 -実用化へのチャレンジ-、シーエムシー出版、p. 15-23、2010.
 2. 学会発表
 1. 鳥越俊彦：がん幹細胞抗原の解析とがんワクチン臨床試験。From Bench to Bedside and Lesson from the Bedside 埼玉血液懇談会、埼玉、1月14日、2009
 2. 佐藤昇志：IAP および cancer initiating cell 抗原を標的とした癌ワクチン研究。平成 20 年度文部科学省科学研究費補助金がん研究に係わる特定領域研究 がん特定研究 5 領域合同シンポジウム、東京、2月2-3日、2009.
 3. 鳥越俊彦：ヒト医療におけるがんワクチン療法の現状と課題。日本獣医臨床病理学会、東京、2月15日、2009.
 4. 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 ～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.
5. 鳥越俊彦：ペプチドがんワクチン開発のトランスレーショナルリサーチ ～ますます重要性を帯びる基礎医学研究基盤～. 第6回日本免疫治療学研究会、東京、2月21日、2009.
 6. 佐藤昇志：癌免疫研究のパラダイムのシフトと臨床. 癌免疫セミナー特別講演、山口、3月10日、2009.
 7. 佐藤昇志：細胞治療と免疫機能. 平成20年度 JST 地域異分野フォーラム in 北海道～北海道において脳神経再生のパラダイムシフトは起きるか～、札幌、3月16-17日、2009.
 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. 佐藤昇志：癌ワクチン研究. 橋本嘉幸先生メモリアルシンポジウム、東京、4月11日、2009.
 10. 佐藤昇志：ヒト癌免疫の分子基盤と癌治療. 第8回肺癌分子病態治療研究会、特別講演、札幌、4月24-25日、2009.
 11. 佐藤昇志：ヒト癌免疫の新たな潮流と癌免疫治療. 癌治療開発&先端医療開発を目指した最前線セミナー、基調講演、東京、5月18日、2009.
 12. 一宮慎吾：クラゲ蛍光蛋白の科学への貢献 (バイオイメージング) とノーベル賞. 第8回北海道海洋生物学シンポジウム、利尻富士町、6月19日、2009.
 13. 高橋延昭：コンブのヒゲ (刺胞動物ヒドロ虫類) について、第8回北海道海洋生物学シンポジウム、利尻富士町、6月19日、2009.
 14. 佐藤昇志：ヒト癌免疫と癌の臨床. 第48回日本消化器癌検診学会総会;特別講演、札幌、6月20日、2009.
 15. 廣橋良彦、鳥越俊彦：Survivin2B ペプチドワクチン臨床試験から学んだこと -Lessons from Bedside-. 第13回日本がん免疫学会総会、シンポジウム、北九州、6月24日、2009.
 16. Torigoe, T. : Isolation of Cancer Stem Cells and Identification of Cancer Stem Cell Markers2009. Abbott Diagnostics Division Centers of Excellence Conference Paris, France, June 24-26, 2009.
 17. 廣橋良彦、鳥越俊彦、佐藤昇志：ヒト癌幹細胞に対する免疫応答. 免疫アジュバント研究会、洞爺、8月27-28日、2009.
 18. Torigoe, T. : Functional analysis of novel mitochondrial proteins, ECRG4 and SMCPFree Radical School in Japan 2009 Minami Uonuma, Niigata, Sept. 2-6, 2009.
 19. 佐藤昇志：ヒト癌免疫の基盤的研究. 秋山財団賞受賞記念講演、札幌、9月10日、2009.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Torigoe, T. : Cancer Stem Cell Genes -potent molecular targets for cancer stem cell therapy-. 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.
 24. Tamura, Y., Okuya, K., Saito, K., Torigoe, T., 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.
 25. Torigoe, T., Hirohashi, Y., Takahashi, A., Asanuma, H., Nakatsugawa, M., Inoda, S., 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.
 26. Tsukahara, T., Kawaguchi, S., Kano, M., Wada, T., Yamashita, T., Torigoe, T., Takahashi, A. and Sato, N. : Apoptosis regulator protein PBF is an immunological target for patients with osteosarcoma. 24th Annual Meeting of International Society for Biological

- Therapy of Cancer. Washington DC, USA, Oct. 28-31, 2009.
27. 佐藤昇志 : ヒト癌免疫のパラダイムシフトと臨床. 第15回免疫細胞療法研究会、特別講演、福島、10月26日、2009.
 28. Torigoe, T. : Can immune system recognize and attack cancer stem cells? 2009 Cancer Stem Cell Symposium, Seoul, Korea, Nov. 9-10, 2009.
 29. 佐藤昇志 : 乳癌の予防をめざした癌免疫. 第19回日本乳癌検診学会総会教育講演、札幌、11月5-6日、2009.
 30. 佐藤昇志 : オーバービュー : がんワクチン開発の現状と課題. 第35回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー、東京、11月10日、2009.
 31. Sato, N. : Cancer, Immunology and Photonics Science. Symposium, 10th Chitose International Forum Photonics Science & Technology, Chitose, Japan, Nov 13-14, 2009.
 32. 田村保明、鳥越俊彦、佐藤昇志 : 自然免疫内因性リガントとしてのストレス蛋白質による自己免疫疾患病態制御. シンポジウム、第37回日本臨床免疫学会総会、東京、11月13-15、2009.
 33. Toshihiko Torigoe : Development of Cancer Stem Cell Vaccine. 8th AACR/JCA Joint Conference: Cancer Genomics, Epigenomics, and the Development of Novel Therapeutics. Waikoloa, Hawaii, USA, February 5-9, 2010.
 34. Takayuki Kanaseki : Editing the pMHC I repertoire in the ER by tapasin and ERAAP, American Association of Immunologists (AAI), Symposium, Baltimore, May 8, 2010.
 35. 佐藤昇志 : ヒト癌免疫のパラダイムシフトと外科臨床、癌免疫外科研究会、特別講演、大阪、5月20日、2010年.
 36. Toshihiko Torigoe, Yoshihiko Hirohashi, Satoshi Nishizawa, Akari Takahashi, Hiroko Asanuma, Munehide Nakatsugawa, Kenjiro Kamiguchi, Alisa A. Sokolovskaya, Noriyuki Sato. A novel DNAJ family protein is a cancer initiating cell antigen. -A potent molecular target for cancer immunotherapy- The 8th International Workshop on the Molecular Biology of Stress Responses, June 1-4, 2010, Seorak Mt., Korea
 37. Noriyuki Sato : Progress of cancer immunotherapy. Immunotherapeutic clinical trial of surviving-based tumor antigens and manipulation of antigenicity enhancement by HSP90. Special Clinical Seminar. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
 38. Y. Tamura, K. Saito, K. Okuya, T. Torigoe, N. Sato : Spatiotemporal regulation of heat shock protein 90-chaperoned self-DNA and CpG-oligodeoxynucleotide for type-I interferon induction via targeting to static early endosome. 14th International Congress on Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
 39. T. Kanaseki, K. Camfield Lind, N. Sato, N. Shastri : Editing the pMHC I repertoire in the ER by tapasin and ERAAP. 14th International Congress on Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
 40. T. Kubo, S. Ichimiya, N. Hayasaka, N. Sato : Epitheliotropic p63 induces CD4+T-cell chemoattractant TARC/CCL17. 14th International Congress on Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
 41. T. Nagashima, S. Ichimiya, H. Matsumiya, S. Ara, T. Kubo, T. Himi, N. Sato : Arachidonate 5-lipoxygenase regulates primary B cells and follicular B helper T cells in adaptive humoral immune response. 14th International Congress on Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
 42. K. Saito, Y. Tamura, K. Okuya, G. Kutomi, T. Torigoe, K. Hirata, N. Sato : Hypoxia-inducible human endoplasmic reticulum oxidoreduction 1-La (hEro1-La) regulates the expression of MHC class I and II molecules. 14th International Congress on Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
 43. J. Matsuzaki, T. Torigoe, Y. Hirohashi, Y. Tamura, E. Nakazawa, E. Saka, K. Yasuda, S. Takahashi, N. Sato : ECRG4 is a novel inhibitor of caspase-8 and suppresses Fas-induced apoptosis of human T cells. 14th International Congress on Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
 44. R. Morita, Y. Hirohashi, T. Torigoe, A. Takahashi, E. Saka, E. Nakazawa, H. Asanuma, S. Inoda, S. Hashino, M. Asaka, N. Sato : Identification of cancer stem cell antigen, or7c1, in colon cancer. 14th International Congress on Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.

45. T. Tsukahara, S. Kawaguchi, T. Torigoe, S. Ichimiya, M. Kano, A. Takahashi, S. Nagoya, T. Yamashita, N. Sato : Development of peptide vaccination therapy targeting apoptosis regulator protein PBF for patients with osteosarcoma. 14th International Congress on Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
46. M. Kano : Immunological profiles of cancer stem cells in human bone and soft tissue sarcomas. 14th International Congress on Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
47. T. Torigoe, H. Asanuma, Y. Hirohashi, Y. Tamura, N. Sato : MHC class I expression is down-regulated through epithelial-mesenchymal transition of breast cancer. 14th International Congress on Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
48. A. Takahashi, T. Torigoe, Y. Hirohashi, M. Nakatsugawa, Y. Tamura, H. Asanuma, S. Inoda, N. Sato : SOX2 is a cancer stem cell antigen of lung cancer and breast cancer. 14th International Congress on Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
49. S. Nishizawa, T. Torigoe, Y. Hirohashi, A. Takahashi, T. Mori, E. Nakazawa, A. Sokolovskaya, K. Kamiguchi, M. Nakatsugawa, S. Inoda, I. Hara, N. Sato : DNAJB8, a novel cancer-testis antigen, is expressed in cancer stem-like cells/tumor-initiating cells and, is a potent target for cancer immunotherapy. 14th International Congress on Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
50. Noriyuki Sato, Yoshihiko Hirohashi, Tomohide Tsukahara, Takayuki Kanaseki, Shingo Ichimiya, Yasuaki Tamura, and Toshihiko Torigoe : Approaches to fundamental cancer immunotherapy. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa "Cancer and Host Response" 14th International Congress on Immunology Satellite Symposium. KKR Hotel Kanazawa, Kanazawa, Japan, August 28 and 29, 2010.
51. Toshihiko Torigoe, Yoshihiko Hirohashi, Noriyuki Sato : Immune responses against cancer stem cells. 第69回日本癌学会学術総会、シンポジウム、大阪、9月22日、2010年。
52. Toshihiko Torigoe. Development of Cancer Stem Cell Vaccine. The 25th International Society for Biological Therapy of Cancer. October 2-5, 2010, Washington DC, USA
53. Takayuki Kanaseki : "Editing the pMHC repertoire : ERAAP and tapasin define the pMHC repertoire in the endoplasmic reticulum." Plenary Lecture, HEAT SHOCK PROTEINS IN CANCER AND IMMUNOLOGY. Vth International Symposium on Heat Shock Proteins in Biology and Medicine. Marine Biological Laboratory, Woods Hole, MA, USA. November 7-11, 2010.
- 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、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. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 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、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.
 7. 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、PCT/JP2010/054852、2010年3月19日.
 8. 一宮慎吾、菊池智樹、外岡暁子、佐藤昇志 : 腫瘍マーカーおよびその利用、PCT/JP2010/56293、2010年4月7日.
 9. 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、PCT/JP2010/005326、2010年8月30日.
 10. 田村保明、佐藤昇志、鳥越俊彦、齋藤慶太 : インターフェロン α 産生阻害剤、特願2010-219422、2010年9月29日.
 11. 佐藤昇志、鳥越俊彦、廣橋良彦、井手之上里美、小林淳一 : サバイビン由来のHLA-A24結合性癌抗原ペプチド、特願2004-191478、2010年10月8日.

2. その他

新聞報道など

1. NHK (2009年5月)
2. NHK (2009年10月)
3. NHK (2011年6月) 予定

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
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
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.		がんの分子 標的治療	南山堂	東京	2009	352-357
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
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	
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		印刷中
Noriyuki Sato, Yoshihiko Hirohashi, 他	Cancer, Immunology and Photonics Science.		Optical Devices and Systems	Biomedical and Green Technologies.		2010	47-52
久保輝文、 佐藤昇志	癌細胞、腫瘍 悪性度.		医学大事典	南山堂	東京		印刷中
守田玲菜、 佐藤昇志、 他	がん免疫療法 の標的抗原.		がん免疫療法 -実用化 へのチャレ ンジ-	シーエムシー 出版	東京	2010	15-23

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
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
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
Torigoe, T., Sato, N., et al.	Heat shock proteins and immunity: application of hyperthermia for immunomodulation.	Int. J. Hyperthermia	25	610-616	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
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
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.	88	128-132	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
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
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
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
Sato, N., Hirohashi, Y., 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.	100	798-806	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
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

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
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
Okuya, K., Sato, N., et al.	Spatiotemporal regulation of heat shock protein 90-chaperoned self-DNA and CpG-oligodeoxynucleotide for type I IFN induction via targeting to static early endosome.	J. Immunol.	184	7092-7099	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
Tamura Y, Sato, N., et al.	Tumor-Produced Secreted Form of Binding of Immunoglobulin Protein Elicits Antigen-Specific Tumor Immunity. Selected paper in "In this issue" of the Journal	J. Immunol.	186	4325-4330	2011
Oura, J., Sato, N., et al.	Extracellular heat shock protein 90 plays a role in translocating chaperoned antigen from endosome to proteasome for generating antigenic peptide to be cross-presented by dendritic cells. Selected paper in "In this issue" of the Journal	Int. Immunol.	23	223-237	2011
Tanaka, T., Sato, N., et al.	Autoantibody against hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-3 is a potential serological marker for renal cell carcinoma.	J. Cancer Res. Clin. Oncol.	137(5)	789-794	2011
Kano, M., Sato, N., et al.	Autologous CTL response against cancer stem-like cells/cancer-initiating cells of bone malignant fibrous histiocytoma.	Cancer Sci.		in press. May issue	2011
Kameshima, H., Sato, N., et al.	Immunogenic enhancement and clinical effect by type-I interferon of anti-apoptotic protein, survivin-derived peptide vaccine, in advanced colorectal cancer patients.	Cancer Sci.		in press, March issue	2011
Nakatsugawa M, Sato, N., et al.	Comparison of speedy PCR-ssp method and serological typing of hla-a24 for Japanese cancer patients.	J. Immunoassay Immunochem	32	93-102	2011

Saito, K., Sato, N., et al.	Heat shock protein 90 governs self-nucleic acid recognition by TLR-like receptors.	Nature		in submission	
Morita, R., Sato, N., et al.	DNA methyltransferase 1 is essential for maintenance of human colon cancer stem-like cells.	Am J. Pathol.		in press	
Inoda, S., Sato, N., et al.	Cytotoxic T lymphocytes efficiently recognize human colon cancer stem-like cells.	Am. J. Pathol.	178	1805-1813	2011
Miyazaki A, Sato, N., et al.	Phase I clinical trial of survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent oral cancer.	Cancer Sci.	102	324-329	2011
Inoda S, Sato, N., et al.	The feasibility of Cep55/c10orf3 derived peptide vaccine therapy for colorectal carcinoma. Exp. Mol. Pathol.	Exp. Mol. Pathol.	90	90:55-60	2011
Nagashima, T., Sato, N., et al.	Arachidonate 5-lipoxygenase establishes adaptive humoral immunity by controlling primary B cells and their cognate T cell help.	Am. J. Pathol.	171	222-232	2011

III. 研究成果の刊行物・別刷

第30章 がんペプチド免疫治療

佐藤昇志*¹, 廣橋良彦*², 塚原智英*³,
田村保明*⁴, 一宮慎吾*⁵, 鳥越俊彦*⁶

1 要旨

ヒト癌特異抗原の研究が大きく進展し、日常臨床の現場で世界的に臨床試験が行われてほぼ10年を経過した。その結果、創薬への移行が期待できる成果がみられつつあり、実際、国際レベルで認可をうけようとしているヒト癌ワクチンの候補もでてきている。世界的メガファーマも本格的にのりだし、わが国の製薬企業も本腰を入れだした。流れは出来た。恐らくいくつかは創薬として具現化されるであろう。さらにすぐれた創薬ワクチンになるには何が必要か、どのようなことをクリアすべきか、またどのような課題についてさらに基礎研究すべきかを概説した。

2 はじめに

免疫学が大きく進展し、ヒト癌に対する免疫応答も飛躍的な進歩をとげてきた。1980年代までの一時期はヒト癌に免疫応答などは存在しないのではないのか？ ヒト腫瘍抗原などは存在しないのではないのか？ ヒト癌免疫が成立しているのなら、なぜかとも癌が進行するのか？ 等々、癌免疫に関しては否定的、厭世的な空気が支配していた。実際1980年代末の米国癌学会(AACR)でも日本癌学会でもヒト癌免疫に関する発表は極めて少ない時代を迎えていた。しかし、1992年にベルギーブリュセルのブーン博士らによりCTLクローンが認識するヒトメラノーマ腫瘍抗原がはじめて発見され、サイエンス誌で発表された。この時点で状況は一変した。まさにエポックメイキング的な研究であり、多くの免疫学者、癌研究者を驚かせた。他方、我々ヒト

-
- * 1 Noriyuki Sato 札幌医科大学 医学部 病理学第一講座 教授
 - * 2 Yoshihiko Hirohashi 札幌医科大学 医学部 病理学第一講座
 - * 3 Tomohide Tsukahara 札幌医科大学 医学部 病理学第一講座
 - * 4 Yasuaki Tamura 札幌医科大学 医学部 病理学第一講座
 - * 5 Shingo Ichimiya 札幌医科大学 医学部 病理学第一講座
 - * 6 Toshihiko Torigoe 札幌医科大学 医学部 病理学第一講座