

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究（計画研究）

研究期間：2005 ～ 2009

課題番号：17016061

研究課題名（和文） IAP と軟部腫瘍染色体転座産物を標的とした癌ワクチン開発

研究課題名（英文） Development of therapeutic cancer vaccine

研究代表者

佐藤 昇志 (SATO NORIYUKI)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：50158937

研究成果の概要（和文）：

本研究では以下の成果をあげることができた。

- 1) IAP 分子のひとつサバイビンが様々な癌患者で免疫治療ワクチンとして効果が認められた。
- 2) 骨軟部腫瘍染色体転座産物 SYT-SSX も滑膜肉腫で免疫原性をもつことが認められた。
- 3) HLA class I 分子のエピジェネティック制御を明らかにした。
- 4) Side Population 法等を用いヒト癌幹細胞を分離し、これに選択的に発現する抗原を 5 種類同定し、癌幹細胞免疫治療の道筋を拓いた。

研究成果の概要（英文）：

Our study clarified several new aspects of the human tumor immune response. 1) Some of IAP (inhibitors of apoptosis proteins) is considered to be candidates for human cancer vaccines. Particularly, HLA-A24 restricted peptide survivin 2B, a splicing variant of survivin gene, is immunogenic in patients with many types of cancer such as colon, pancreas, lung, oral and urogenital origins. It was indicated that patients vaccinated with this peptide could respond well as assessed by peptide-specific tetramer study. 2) The detail of the expression of HLA class I molecule in human cancers is not yet known. To this end, we developed mAb reacting on the paraffin-embedded specimen against all of HLA class I alleles. The data demonstrated that the HLA class I in more than 80 % of breast and prostate cancer was markedly decreased, and this was due to transcriptional regulation by histone deacetylation (HDAC) of the gene expression. Indeed, treatment of HLA class I down-regulated breast cancer lines with HDAC inhibitor could restore its expression on the cell surface. Currently clinical trials with survivin 2B peptide combined with HDAC inhibitor is underway in breast cancer patients. 3) We also clarified tumor antigens selectively expressing in human cancer stem cell (CSC)/cancer-initiating cell (CIC) that was sorted with side population technology. Consequently, we detected five such antigens including novel cell surface molecule. These antigens may be potential candidates for human cancer vaccines, since these are more immunogenic than non CSC/CIC antigens.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	9,000,000	0	9,000,000
2006 年度	9,300,000	0	9,300,000
2007 年度	9,300,000	0	9,300,000
2008 年度	9,300,000	0	9,300,000
2009 年度	9,300,000	0	9,300,000
総計	46,200,000	0	46,200,000

研究分野：実験病理学

科研費の分科・細目：

キーワード： IAP、滑膜肉腫、ペプチド、CTL、癌ワクチン、癌幹細胞、HLA class I、HDAC

1. 研究開始当初の背景

発癌や癌の進展に関わる分子が明らかとなり、またバイオインフォーマティクスより癌で高率に発現する分子も明らかにされてきた。ヒト癌免疫の観点からすれば、これらの腫瘍抗原としての特徴を決定することは癌免疫治療を確立する上で大変重要な研究テーマと考えられた。本研究の目的は（1）このようなアプローチにより決定された IAP (inhibitor of apoptosis proteins) のひとつ、サバイビンやリビンの免疫治療の可能性を決定することであった。また染色体転座産物は腫瘍抗原としては最も理想的な標的分子であり、ヒト癌免疫治療具現化のモデルとなり得ると考えられた。さらに（2）免疫エスケープの分子機構の新しい側面の解析、（3）あるいはより根元的な免疫治療の具体的な方策、すなわち癌幹細胞の同定や、そこに発現する腫瘍抗原研究などの課題は今後極めて大事な研究と考えられた。以上のような様々な重要な背景基盤として本研究を進めることとした。

2. 研究の目的

以下の研究目的につき研究を遂行した。

（1）IAP 分子サバイビン、リビン由来 HLA-A24 拘束性ペプチド抗原のヒト癌患者における免疫学的、臨床的応答性と治療有効性の解析。特に immunological validation に力を注いだ。滑膜肉腫染色体転座産物 SYT-SSX についても同様の研究を目的とした。

（2）ヒト癌における免疫学的エスケープ、免疫制御機序の解明とそれに基づく免疫機序の解除法確立は有効な癌免疫治療の具現化に必須である。本研究では上記の癌抗原ペプチド臨床試験等から得られた知見に基づき、特に提示分子 HLA-class I のヒト腫瘍における発現動態の分子メカニズムを明らかにし、癌ペプチド治療における相関関係解明と治療への利用についての方策を探る。

（3）ヒト癌免疫治療を有効にするためにはより根元的な癌抗原同定が必要と考えられる。我々は 1990 年前後からこの研究を進めてきた。すなわちヒト癌幹細胞 (CSC)、癌起始細胞 (CIC) の同定と CSC/CIC 特異的、選択的に発現する抗原同定である。このことが成功すればヒト癌免疫治療でのブレイクスルーになると考えられる。

3. 研究の方法

（1）IAP についてはサバイビンだけでなく、リビンも腫瘍抗原として優れた特色をもつ。従って癌ワクチンとしての応答性を最終的に決定し、臨床試験に入ることを目的とする。バイオインフォーマティックアプローチにより、抗腫瘍抗原となり得る分子を同定し、CTL エピトープの決定を急ぐ。これらの研究は主に HLA-A24 が提示するペプチドワクチンカクテル開発のためのものであり、早急に臨床試験を開始する。

（2）癌組織における HLA-class I 分子の発現動態を組織レベル、特に病理組織検体上で明らかにすることが臨床試験の結果などと総合的に理解する上で必要である。その為我々は病理切片で解析不能な単クローン抗

体を開発することを第 1 の目標とした。このような抗体はまた世界的にもとられていないという点でも大変重要な課題である。

（3）ヒト CSC/CIC の分離をまず行う。具体的には Side Population (SP) 法等をとった。SCID マウス、NOG マウスを使用し in vivo 造腫瘍性を正確に決定し癌起始能を評価した。CSC/CIC 細胞分画については DNA アレイ等で抗原を同定した。

4. 研究成果

（1）ヒト癌抗原ペプチドの免疫学的解析 ヒト癌抗原同定と CTL エピトープを決定し、すみやかな第 1 相臨床試験を行った。

その結果、①IAP サバイビンが多くの腫瘍で高い発現率を示すこと、およびサバイビン由来 2B ペプチド (AYACNTSTL) が HLA-A24 拘束性 CTL エピトープとなっていることが判明したため、第 1 相臨床試験を開始した。副作用はみられず 7/15 例の大腸癌患者、乳癌 4/14 例、6/13 例肺癌患者で腫瘍マーカーの減少、画像上の腫瘍縮小傾向などの臨床的応答がみられた。②SYT-SSX 由来 B ペプチド (GYDQIMPCK) についても第 1 相臨床試験を続行した。現時点で副作用はみられず、2/6 例でテトラマー解析での免疫応答がみられた。③Bioinformatics を利用した網羅的解析によって 5 種類のこれまでに報告のない新規蛋白質を同定した。各蛋白質の一次構造をもとに、HLA-A24 または HLA-A2 結合モチーフを有するペプチドを有するペプチドを合成し HLA 結合アッセイを行った結果、各 HLA に提示される抗原ペプチド候補を同定することができた。

このようにサバイビンペプチドや SYT-SSX ペプチドの臨床試験については順調に進んでおり、いずれも第 1 相試験を終えつつある。免疫モニタリングは ELISPOT、Tetramer を中心に行ったが、臨床効果との相関は一部のケースで明らかにみられた。しかし、これにはアッセイ系の感度の問題など、種々の改良が今後必要と思われた。

（2）HLA Class I 分子のエピジェネティック制御と癌ペプチド抗原応答性
本研究で我々はパラフィン病理標本で染色可能な抗 HLA-A, B, C 単クローン抗体 EMR8-5、及び抗 β ミクログロブリン (β 2-MG) EMR B6 を開発した。驚くべきことに大腸癌では 30%、乳癌、前立腺癌や肉腫にいたっては 80-90% も HLA-クラス I が発現を大きく低下させ、特に β 2-MG の発現消失が著しいことをつきとめた。この原因のひとつとして遺伝子メチル化等のエピジェネティックな制御機序の可能性も示唆された。このことはヒト癌免疫における新しい知見として注目される。特に EMR8-5 のような HLA クラス I の A, B, C のすべてのアレルに反応する単クローン抗体は世界ではじめての樹立であり、わが国ばかりでなく、世界的な貢献が期待されるであろうことが本研究成果の大きなポイントと判断している。HLA クラス I の低下が著しい乳癌や前立腺癌で、その機序がヒストン脱アセチル化 (HDAC) であることを示したが、これが HDAC 阻害剤たるバルプロ酸 (抗てんかん剤デパケ

ン厚労省認可)でHLAクラスI発現のリカバーがなされることを示した。今年デパケン併用の癌ワクチン臨床試験が開始されるとこまで至っている。

(3) ヒトCSC/CIC抗原解析

ヒトの様々な癌細胞株からCSC/CICの分離を行った。その結果SP(Side Population)法により、多くの細胞株からCSC/CIC分離に成功した。次にそれらに特異的に発現する抗原を種々の方法で解析した。

すなわちそれらは

①-Olr7c1 (olfactory receptor family 7 subfamily C member 1)

②-PCDH19 (protocadherin)

③-Sox-2 (sex determining region Y-box 2)

④-SMCP (Sperm mitochondria-associated cystein-rich protein)

⑤-DNAJB8 (DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 8)

であった。各々の免疫学的特性につき解析中であるが、①②は細胞面にも発現し抗体の標的にもなり得る分子である。興味あることに①④⑤は正常組織ではtestisにのみ発現を示すCancer-Testis (CT)抗原の特徴をもつ。特に⑤DNAJB8は免疫原性が高くin vivoで非CSC/CIC腫瘍抗原より格段に腫瘍の拒絶を強く誘導することを確認した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 81 件)

1. Okuya, K., Sato, N., 他 5 名、7 番目。 Extracellular heat shock protein 90 (Hsp90) directs self-DNA to static early endosome-resident TLR-9, leading to type I interferon production. *J. Immunol.*, 148(12), in press, 2010. 査読有
2. Hirohashi, Y., Sato, N., 他 8 名、10 番目。 Immune response against tumor antigens expressed on human cancer stem-like cells/tumor-initiating cells. *Immunotherapy*, 2:201-211, 2010. 査読有
3. Ohno, K., Sato, N., 他 11 名、12 番目。 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. 査読有
4. Murase, M., Sato, N., 他 10 名、12 番目。 Side population cells have the characteristics of cancer stem-like cells/cancer-initiating cells in bone sarcomas. *Brit. J. Cancer*, 101:1425-1432, 2009. 査読有
5. Kutomi, G., Sato, N., 他 8 名、10 番目。 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. 査読有
6. Torigoe, T., Sato, N., 他 1 名、3 番目。 Heat shock proteins and immunity: application of hyperthermia for

- immunomodulation. *Int. J. Hyperthermia*, 25:610-616, 2009. 査読有
7. Honma, I., Sato, N., 他 7 名、9 番目。 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. 査読有
8. Takada, T., Sato, N., 他 11 名、7 番目。 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. 査読有
9. Hirohashi, Y., Sato, N., 他 10 名、12 番目。 Establishment of shared antigen reactive cytotoxic T lymphocytes using co-stimulatory molecule introduced autologous cancer cells. *Exp. Mol. Pathol.*, 88(1):128-132 Oct 8, 2009. 査読有
10. Sato, M., Sato, N., 他 14 名、9 番目。 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. 査読有
11. Honma, I., Sato, N., 他 7 名、8 番目。 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. 査読有
12. Nakatsugawa, M., Sato, N., 他 16 名、18 番目。 A novel spliced form of a lens protein as a novel lung cancer antigen, Lengsin splicing variant 4. *Cancer Sci.*, 100:1485-1493, 2009. 査読有
13. Tsukahara, T., Sato, N., 他 9 名、11 番目。 HLA-A*0201-restricted CTL epitope of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor. *J. Transl. Med.* 7:44-51, 2009. 査読有
14. Sato, N., Hirohashi, Y., 他 7 名、1 番目。 Molecular pathologic approaches to human tumor immunology. *Pathol. Int.*, 59:205-217, 2009. 査読有
15. Sugawara, A., Sato, N., 他 5 名、7 番目。 Polyamine compound deoxyspergualin inhibits heat shock protein-induced activation of immature dendritic cells. *Cell Stress Chaperone*, 14:133-139, 2009. 査読有
16. Hirohashi, Y., Sato, N., 他 6 名、8 番目。 The functioning antigens; beyond just as the immunologic targets. *Cancer Sci.*, 100:798-806, 2009. 査読有
17. Inoda, S., Sato, N., 他 15 名、17 番目。 Cep55/cl0orf3, a tumor antigen derived from a centrosome residing protein in breast carcinoma. *J. Immunother.*, 32:474-485, 2009. 査読有
18. Honma, I., Sato, N., 他 8 名、10 番目。

- 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. 査読有
19. Tonooka, A., Sato, N., 他 9 名、11 番目 Wild-type AIRE cooperates with p63 in HLA class II expression of medullary thymic stroma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379:765-770, 2009. 査読有
 20. Kobayashi, J., Sato, N., 他 9 名、11 番目 Clonal diversity of cytotoxic T lymphocytes that recognize autologous oral squamous cell carcinoma. *Hum Immunol.*, 70:89-95, 2009. 査読有
 21. Kobayashi, J., Sato, N., 他 6 名、8 番目 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. 査読有
 22. Yamano, K., Sato, N., 他 4 名、6 番目 Diagnosis of alveolar echinococcosis using immunoblotting with pleural low molecular weight antigens. *J. Helminthol.*, 83:57-61, 2009. 査読有
 23. Tsukahara, T., Sato, N., 他 6 名、8 番目 Scythe/BAT3 regulates apoptotic cell death induced by papillomavirus binding factor in human osteosarcoma. *Cancer Sci.*, 100:47-53, 2009. 査読有
 24. Matsumoto, Y., Sato, N., 他 8 名、10 番目 Immunosuppressive effect on T cell activation by interleukin-16 and interleukin 10 cDNA-double-transfected human squamous cell line. *Burns*, 35:383-389, 2009. 査読有
 25. Kubo, T., Sato, N., 他 4 名、6 番目 p63 induces CD4 + T cell chemoattractant TRC/CCL17 in human epithelial cells. *J Interferon Cytokine Res.*, 28:725-732, 2008. 査読有
 26. Takeuchi, H., Sato, N., 他 7 名、8 番目 Gene expression profile of dorsal root ganglion in a lumbar radiculopathy *Spine*, 33:2483-2488, 2008. 査読有
 27. Mori, Y., Sato, N., 他 9 名、11 番目 : Downregulation of Tie2 gene by a novel antitumor sulfolipid, 3'-sulfoquinovosyl-1'-monoacylglycerol, targeting angiogenesis. *Cancer Sci.*, 99:1063-1070, 2008. 査読有
 28. Sato, E., Sato, N., 他 8 名、10 番目 Identification of immunogenic CTL epitopes of HIFPH3 for specific immunotherapy of renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 14:6916-6923, 2008. 査読有
 29. Tsuruma, T., Sato, N., 他 17 名、18 番目 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. 査読有
 30. Kamiguchi, K., Sato, N., 他 7 名、9 番目 : 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. 査読有
 31. Tsukahara, T., Sato, N., 他 11 名、3 番目 Prognostic impact and immunogenicity of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor, in patients with osteosarcoma. *Cancer Sci.*, 99:368-375, 2008. 査読有
 32. Tsukahara, T., Sato, N., 他 4 名、6 番目 Antigenic peptide vaccination: provoking immune response and clinical benefit for cancer. *Current Immunol. Rev.*, 4:235-241, 2008. 査読有
 33. Koshiba, S., Sato, N., 他 6 名、8 番目 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. 査読有
 34. Yabe, H., Sato, N., 他 5 名、5 番目 Overexpression of papillomavirus binding factor in Ewing's sarcoma family of tumors conferring poor prognosis. *Oncology Reports*, 19:129-134, 2008. 査読有
 35. Kimura, S., Sato, N., 他 10 名、11 番目 : Clonal T cell response against autologous pleomorphic malignant fibrous histiocytoma antigen presented by retrieved HLA-A*0206. *J. Orthop. Res.* 26:271-278, 2008. 査読有
 36. Maeda, H., Sato, N., 他 7 名、9 番目 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. 査読有
 37. Kitamura, H., Sato, N., 他 7 名、8 番目 Expression of livin in renal cell carcinoma and detection of anti-livin autoantibody in patients. *Urology.* 70:38-42, 2007. 査読有
 38. Kurotaki, T., Sato, N., 他 10 名、12 番目 Efficient Cross-Presentation by Heat Shock Protein 90-Peptide Complex-Loaded Dendritic Cells via an Endosomal Pathway. *J. Immunol.* 179:1803-1813, 2007. 査読有
 39. Tanaka, T., Sato, N., 他 15 名、16 番目 Effects of a new immunosuppressive agent, beta-SQAG9, in swine kidney transplantation. *Transpl Immunol.* 18:67-71, 2007. 査読有
 40. Takahashi, H., Sato, N., 他 9 名、8 番目 Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. *Rheumatol. Int.*, 27:1143-1148, 2007.

- 査読有
41. Tamura, H., Sato, N., 他 3 名、5 番目
Piloting of exogeneous antigen into cross-presentation pathway by heat shock proteins. In Heat Shock Proteins in Cancer, edited by S. K. Calderwood. 383-396, 2007. 査読有
 42. Fukui, R., Sato, N., 他 8 名、9 番目
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. 査読有
 43. Kitamura, H., Sato, N., 他 3 名、4 番目
Down-regulation of HLA class I antigens in prostate cancer tissues and up-regulation by histone deacetylase inhibition. J Urol. 178: 692-696, 2007. 査読有
 44. Imai, A., Sato, N., 他 6 名、8 番目
Inhibition of endogenous MHC class II-restricted antigen presentation by tacrolimus (FK506) via FKBP51. Eur J Immunol. 37:1730-1738, 2007. 査読有
 45. Tabata, A., Sato, N., 他 7 名、8 番目
Suppression of alloreactivity and allograft rejection by SP600125, a small molecule inhibitor of c-Jun N-terminal kinase. Transplantation. 83:1358-1364, 2007. 査読有
 46. Shima, H., Sato, N., 他 8 名、9 番目 :
Protective mechanism of beta beta-SQAG9 liposome, a sulfonoglycolipid extracted from sea urchin intestines, against hepatic ischemia reperfusion injury. Shock. 28:94-100, 2007. 査読有
 47. Kitamura, H., Sato, N., 他 4 名、5 番目
Down-regulation of HLA class I antigen is an independent prognostic factor for clear cell renal cell carcinoma. J Urol. 177:1269-1272, 2007. 査読有
 48. Takeuchi, H., Sato, N., 他 7 名、8 番目
Plasma neuropeptides in patients undergoing lumbar discectomy. Spine. 32:79-84, 2007. 査読有
 49. Kikuchi, T., Sato, N., 他 8 名、9 番目
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. 査読有
 50. Ishikura, H., Sato, N., 他 11 名、8 番目
Identification of CLUAP1 as a human osteosarcoma tumor-associated antigen recognized by the humoral immune system. Int. J. Oncol., 30:461-467, 2007. 査読有
 51. Tsukahara, T., Sato, N., 他 11 名、13 番目
Prognostic significance of HLA class I expression in osteosarcoma defined by anti-pan HLA class I monoclonal antibody, EMR8-5. Cancer Science, 97: 1374-1380, 2006. 査読有
 52. Komori, H., Sato, N., 他 11 名 11 番目
Identification of HLA-A2- or -A24-restricted CTL epitopes possibly useful for glypican-3 -specific immunotherapy for hepatocellular carcinoma. Clin. Cancer Res., 12: 2689-2697, 2006. 査読有
 53. Tamura, Y., Sato, N., 他 1 名、3 番目
Extracellular heat shock proteins in immune responses: A guide for cross-presentation. In Heat Shock Proteins in Biology and Medicine, edited by Radons, J and Multhoff, G. Research Signpost. pp 119-130, 2006. 査読有
 54. Hirohashi, Y., Sato, N., 他 5 名、6 番目
p78/MCRS1 forms a centrosomal protein complex with NudE and plays an essential role in mitosis. Oncogene, 25: 4937-4946, 2006. 査読有
 55. Hirohashi, Y., Sato, N., 他 8 名、9 番目 :
Centrosomal proteins Ndel and Su48 form a complex regulated by phosphorylation. Oncogene, 25: 6048-6055, 2006. 査読有
 56. Kitamura, H., Sato, N., 他 7 名、9 番目
Cytosolic overexpression of p62 sequestosome 1 in neoplastic prostate tissue. Histopathology, 48: 157-161, 2006. 査読有
 57. Kitamura H, Sato, N., 他 6 名、7 番目
Effect of Human Leukocyte Antigen Class I Expression of Tumor Cells on Outcome of Intravesical Instillation of Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy for Bladder Cancer. Clin Cancer Res 12: 4641-4644, 2006. 査読有
 58. Kitamura H, Sato, N., 他 8 名、9 番目
Expression and antigenicity of survivin, an inhibitor of apoptosis family member, in bladder cancer: implications for specific immunotherapy. Urology. 67:955-9, 2006. 査読有
 59. Ueda, G., Sato, N., 他 8 名、8 番目
Aberrant expression of β - and γ -catenin is an independent prognostic marker in oral squamous cell carcinoma. Int. J. Oral Maxillofacial Surg., 35: 356-361, 2006. 査読有
 60. Hatakeyama, N., Sato, N., 他 8 名、10 番目
Induction of autologous CD4- and CD8-mediated T-cell responses against acute lymphocytic leukemia cell line using apoptotic tumor cell-loaded dendritic cells. Exp. Hematol. 34: 197-207, 2006. 査読有
 61. Tsukahara, T., Sato, N., 他 9 名、10 番目
HLA-restricted specific tumor cytotoxicity by autologous T-lymphocytes infiltrating metastatic bone malignant fibrous histiocytoma of lymph node. J. Orthop. Res., 24: 94-101, 2006. 査読有
 62. Sato, T., Sato, N., 他 18 名、19 番目 :
Characterization of p53 gene mutations in fine-needle aspirated breast cancer: correlation with clinicopathological features and short-term relapse. Tumor Res., 40: 25-35, 2005. 査読有
 63. Asanuma, H., Sato, N., 他 6 名、8 番目 :
Survivin expression is regulated by coexpression of Human Epidermal

- Growth Factor Receptor 2 and Epidermal Growth Factor Receptor via Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT signaling pathway in breast cancer cells. *Cancer Res.*, 65: 11018-11025, 2005. 査読有
64. Yamamoto, M., Sato, N., 他 13 名、15 番目 A novel isoform of TUCAN is overexpressed in human cancer tissues and suppresses both caspase-8- and caspase-9-mediated apoptosis. *Cancer Res.*, 65: 8706-8714, 2005. 査読有
65. Yagihashi, A., Sato, N., 他 5 名、6 番目 Autoantibodies to survivin in patients with chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Autoimmunity*, 38: 445-448, 2005. 査読有
66. Kawaguchi, S., Sato, N., 他 15 名、16 番目 Phase I vaccination trial of SYT-SSX junction peptide in patients with disseminated synovial sarcoma. *J. Transl. Med.*, 3: 1, 2005. 査読有
67. Yagihashi, A., Sato, N., 他 7 名、7 番目 Detection of autoantibodies to survivin and livin in sera from patients with breast cancer. *Clin. Chim. Acta.*, 362: 125-130, 2005. 査読有
68. Nakashima, S., Sato, N., 他 4 名、5 番目 Antiproliferative effects of NKH477, a forskolin derivative, on cytokine profile in rat lung allografts. *J. Heart Lung Transplantation*, 24: 462-469, 2005. 査読有
69. Shima, H., Sato, N., 他 8 名、9 番目 Treatment with beta-SQAG9 prevents rat hepatic ischemia-reperfusion injury. *Transplant. Proc.*, 37: 417-421, 2005. 査読有
70. Ingu, A., Sato, N., 他 5 名、4 番目 Effects of inhaled FK506 on the suppression of acute rejection after lung transplantation: Use of a rat orthotopic lung transplantation model. *J. Heart Lung Transplant.*, 24: 538-543, 2005. 査読有
71. Takenouchi, M., Sato, N., 他 13 名、15 番目 Mechanism of the immunosuppressive effect in vivo of novel immunosuppressive drug β -SQAG9, which inhibits the response of the CD62L⁺ T cell subset. *Transplant. Proc.*, 37:139-142, 2005. 査読有
72. Suzuki, A., Sato, N., 他 5 名、7 番目 Napsin A is useful to distinguish primary lung adenocarcinoma from adenocarcinomas of other organs. *Pathol. Res Pract.*, 201: 579-586, 2005. 査読有
73. Kawaguchi, S., Sato, N., 他 6 名、7 番目 A quest for therapeutic antigens in bone and soft tissue sarcoma. *J. Transl. Med.* 3: 31-38, 2005. 査読有
74. Fukui, R., Sato, N., 他 10 名、11 番目 Metastases-related genes in the classification of liver and peritoneal metastasis in human gastric cancer. *J. Surg. Res.*, 129: 94-100, 2005. 査読有
75. Hariu, H., Sato, N., 他 14 名、16 番目 Aberrant expression and potency as a cancer immunotherapy target of inhibitor of apoptosis protein family, Livin/ML-IAP in Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.*, 11: 1000-1009, 2005. 査読有
76. Idenoue, S., Sato, N., 他 19 名、21 番目 A potent immunogenic general cancer vaccine that targets survivin, an inhibitor of apoptosis proteins. *Clin. Cancer Res.*, 11:1474-82, 2005. 査読有
77. Kondo, N., Sato, N., 他 7 名、9 番目 A calcium binding protein, S100A4, mediates T cell dependent cytotoxicity as a transformation-associated antigen. *Microbiol. Immunol.*, 49: 49-56, 2005. 査読有
78. Yagihashi, A., Sato, N., 他 8 名、9 番目 Detection of autoantibodies to livin and survivin in Sera from lung cancer patients. *Lung Cancer*, 48: 217-221, 2005. 査読有
79. Tsuruma, T., Sato, N., 他 8 名、9 番目: Peptide-based vaccination for colorectal cancer. *Expert Opin Biol. Ther.*, 5: 799-807, 2005. 査読有
80. Suzuki, K., Sato, N., 他 9 名、11 番目 HLA class II DPB1, DQA1, DQB1 and DRB1 genotypic associations with occupational allergic cough to Bunashimeji mushroom. *Tissue Antigens*, 65: 459-466, 2005. 査読有
81. Inomata, S., Sato, N., 他 6 名、6 番目 Circulating interleukin-18 and osteopontin are useful to evaluate disease activity in patients with tuberculosis. *Cytokine*, 30: 203-211, 2005. 査読有
- [学会発表] (計 57 件)
- [図書] (計 25 件)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 24 件)
6. 研究組織
(1)研究代表者
佐藤 昇志 (SATO NORIYUKI)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50158937