

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 23日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21249025

研究課題名（和文）ヒト癌幹細胞に対する分子免疫病理学的基盤研究

研究課題名（英文）Molecular immunopathology of human cancer stem cell

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）：

ヒト癌幹細胞 cancer stem cell / 癌起始細胞 cancer initiating cell (CSC/CIC)に発現する癌抗原の同定と CSC/CIC 癌ワクチン開発を目的として、CSC/CIC 癌抗原の解析を進めた。その結果、そのような抗原として数十の分子を同定した。これらのうち発現が正常幹細胞に発現を認めない、極めて腫瘍限局性のすぐれた分子として特徴づけられた3分子につき CSC 特異的ヒト腫瘍抗原として詳細な解析を行うことができた。これらの成果はヒト CSC 腫瘍ワクチン開発の基盤となるものであり、臨床研究、臨床試験に移行可能な段階に達することが出来た。

研究成果の概要（英文）：

This study was aimed to analyze molecular pathological nature of human cancer stem cell (CSC)/cancer-initiating cell (CIC). Particularly we studied molecules expressed specifically in CSC/CIC and their immunological characteristics. Consequently we successfully identified such interesting antigens. These antigens have molecular features of cancer-testis antigens, and could work as potential immunogenic molecule in human cancers.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|------------|------------|
| 2009年度 | 12,600,000 | 3,780,000 | 16,380,000 |
| 2010年度 | 11,400,000 | 3,420,000 | 14,820,000 |
| 2011年度 | 11,400,000 | 3,420,000 | 14,820,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 35,400,000 | 10,620,000 | 46,020,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：分子病理

1. 研究開始当初の背景

本研究は免疫学的な癌の多様性の解析をめざし、ヒト癌の根幹細胞と考えられる癌幹細胞あるいは cancer initiating cells に対する T 細胞免疫応答の全容を分子免疫病理学的な手法を使い、明らかにしようとするものである。本研究の成果は免疫学的癌治療、癌予防にたちはだかる癌の免疫逃避機構等にも大きな解決方法を与えるものと思われ、最も有効なヒト癌治療、予防への方策を得るものと思われる。また病理学的にも本研究は大きな発展が期待され癌幹細胞

胞の新たな特徴づけが可能になる研究につながるという。

①学術的背景

ヒト癌に対する免疫応答は多様である。様々な腫瘍に様々な腫瘍抗原が発現する。過去 10-15 年、多くのヒト腫瘍抗原が同定され、これらの T 細胞エピトープ、提示 HLA 分子も決定されてきた。しかし、基本的に腫瘍は heterogeneity であり、腫瘍組織中の腫瘍細胞でのこれらの腫瘍抗原の発現は一定でなく、むしろ多様なことが多い。

他方、古くより癌組織には癌幹細胞 (cancer stem cell, CSC)あるいは cancer initiating cell が存在すると考えられてきた。未だそれらの実体には様々な考え方、報告があり一定していない。しかし、免疫学的にも病理学的にもこれら CSC の同定とそこに特異的、選択的に発現する抗原の同定は極めて重要なものである。すなわちそれは根元的な癌の免疫学的拒絶、治療、予防にもつながるからである。病理学的にもそのような抗原の同定はあらたな腫瘍型の考え方にもつながり意義は深い。他方、つい最近まで CSC の確実な同定法が確立されてなかった。しかし side population 法などの新たなテクノロジーにより CSC の研究が再び加速されつつある。

本研究課題はヒト腫瘍免疫における長年の懸案のひとつとされ続けてきたものである。我々はすでに 1980 年代にラットでこの研究に着手した。すなわち、WKA ラット胎児由来線維芽細胞 WFB を活性型 ras 症遺伝子でトランスフォームし W31、W14 等の CSC の特徴を有すると思われた細胞を分離した。さらに、WFB には発現がなく、これら W14、W31 の CSC 表面に発現する抗原を単クローン抗体でとらえている。その実体は今日 CSC のひとつのマーカーとして知られてきている CD44 であった (Microbiol. Immunol., 44:1051-1061, 2000)。また、heat shock protein Immunol.等に 8編の論文として発表されている。

2000 年代に入り、CSC の基礎研究が世界的にも加速し、ここ数年、ヒトの CSC の研究に着手出来る時が到来しつつある。我々のグループはヒト癌免疫研究に少なからぬ実績があると自負する。是非、早急に本研究に着手したい。本研究の成果は癌免疫研究に大きな進展をもたらすと確信する。世界的にもこのテーマは癌免疫分野でも急速に研究が盛んになってきておりコンペティティブであり、わが国で率先して行うことが大事であり、早急な研究進展が待たれているところである。

3. 研究の方法

我々の研究目的を最終的に達成する為に、具体的に以下の 7 項目で研究を進める。すなわち優先順別に

- 1) CSC 同定
- 2) CSC 特異的単クローン抗体開発
- 3) CSC 腫瘍抗原解析
- 4) CSC 腫瘍抗原ペプチド同定
- 5) CSC の免疫関連分子解析
- 6) CSC の CTL 感受性解析
- 7) 癌免疫制御のグランドデザイン構築である。

4. 研究成果

ヒト癌幹細胞 cancer stem cell / 癌起始細胞 cancer initiating cell (CSC/CIC)に発現する癌抗原の同定と CSC/CIC 癌ワクチン開発を目的として、CSC/CIC 癌抗原の更なる解析を進めた。Side population 法に加え、ALDH1

を指標にした CSC/CIC 分離法も利用し、そのような抗原として数十の分子が同定した。

これらのうち発現が正常幹細胞に発現を認めない、極めて腫瘍限局性のすぐれた分子として特徴づけられた 3 分子につき詳細な解析を行った。

これらはいずれもいわゆる cancer-testis (CT) 抗原であった。すなわち 1) SMCP (sperm mitochondrial cystein-rich protein), 2) DNAJB8 (DnaJ homolog, member 8), 3) Or7c1 (olfactory receptor family 7 subfamily C member 1)と命名された分子であり、造腫瘍性等の特徴の解析を行った。いずれも高発現細胞が NOD/SCCD マウスで高い造腫瘍性を示した。一方、siRNA により低発現細胞を得、その造腫瘍性をみると特に SMCP は著しい造腫瘍性の低下を示した。また SMCP は腫瘍細胞の浸潤性にも関与することが示唆された。DnaJB8 は HSP (heart shock protein) 40 ファミリーに属する分子であり、in vivo の免疫原性についても検討し、マウス腎細胞癌のモデル系では DNAJB8 を DNA ワクチン化し投与すると、CSC/CIC にも同様に発現する conventional な腫瘍抗原に比し DNAJB8 は明らかに高い免疫原性、ワクチン治療効果を示した。

このことは CSC/CIC 腫瘍抗原が癌免疫治療において具体的優位性をもつ初めての証左を意味すると思われる。Or7c1 については、この抗原特異的 HLA-A24 拘束性 CTL クローンが樹立され、しかもこのクローンが CSC/CIC 細胞を非 CSC/CIC 細胞より高い感受性を持って傷害することを確認し、さらに CTL クローンの adoptive transfer により高い抗腫瘍効果をみせた。すなわちヒトでもこれらの CSC/CIC 抗原は大きな期待を持てることを意味した。Or7c1 については、HLA-A24 拘束性抗原ペプチド配列も決定されつつあり、近々に臨床試験を行うところである。

これらの研究成果は下記論文としてその成果を発表した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 45 件)

全て査読有り

1. Nishizawa, S., Mori, T., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Takahashi, A., Kanaseki, T., Nakazawa, E., Asanuma, H., Sokolovskaya, A., Morita, R., Yamada, R., Fujii, R., Kondo, T., Hasegawa, T., Hara, I. and Sato, N. Heat shock protein 40 family, DNAJB8 is expressed in renal cancer stem-like cell, controls the tumor-initiating ability and can be a potent target of immunotherapy. Cancer Res, in press
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3062
2. 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.
3. Torigoe, T., Asanuma, H., Nakazawa, E., Tamura, Y., Hirohashi, Y., Yamamoto, E., Kanaseki, T., Hasegawa, T., Sato, N. Establishment of a monoclonal anti-pan HLA class I antibody suitable for immunostaining of formalin-fixed tissue: Unusually high frequency of down-regulation in breast cancer tissues. *Pathol Int.* 62:303-8, 2012
DOI: 10.1111/j.1440-1827.2012.02789.x
 4. Ara, S., Kikuchi, T., Matsumiya, H., Kojima, T., Kubo, T., Ye, R., Sato, A., Kon, S., Honma, T., Asakura, K., Hasegawa, T., Himi, T., Sato, N., Ichimiya, S. Sorting Nexin 5 of a New Diagnostic Marker of Papillary Thyroid Carcinoma Regulates Caspase-2 *Cancer Sci.*, 2012, April, 5, issue
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02296.x
 5. Matsuzaki, J., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Kamiguchi, K., Tamura, Y., Tsukahara, K., Kubo, T., Takahashi, A., Nakazawa, E., Saka, E., Yasuda, K., Takahashi, S., Sato, N. ECRG4 is a negative regulator of caspase-8-mediated apoptosis in human T-leukemia cells. *Carcinogenesis*, 2012 Mar 27 issue.
DOI: 10.1093/carcin/bgs118
 6. Mizuuchi M, Hirohashi Y, Torigoe T, Takafumi K, Yasuda K, Saito T, Sato N. Novel oligomannose liposome-DNA complex DNA vaccination efficiently evokes anti-HPV E6 and E7 CTL responses. *Exp Mol Pathol.* 92:185-190, 2012
DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2011.10.002
 7. Mori T, Nishizawa S, Hirohashi Y, Torigoe T, Tamura Y, Takahashi A, Kochin V, Fujii R, Toru K, Greene MI, Hara I, Sato N. Efficiency of G2/M-related tumor-associated antigen-targeting cancer immunotherapy depends on antigen expression in the cancer stem-like population. *Exp Mol Pathol.* 92:27-32, 2012.
DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2011.09.016
 8. Nakatsugawa, M., Takahashi, A., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Inoda, S., Asanuma, H., Tamura, Y., Hasegawa, T., Takahashi, H., and Sato, N. SOX2 is expressed in stem-like cells of human lung adenocarcinoma and augments the tumor-initiating potential. *Lab Invest.*, 91:1796-1804, 2011
DOI: 10.1038/labinvest.2011.140
 9. Hirohashi, Y. and Sato, N. Tumor associated dendritic cells: molecular mechanisms to suppress anti-tumor immunity. *Immunotherapy*, 3:945-947, 2011.
DOI: 10.2217/imt.11.94
 10. 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
DOI: 10.4049/jimmunol.1004048
 11. 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
DOI: 10.1093/intimm/dxq475
 12. 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.* 102:1443-1137, 2011. Selected paper in "In this issue" of the Journal
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01962.x
 13. 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.*, 102:1181-1187, 2011.
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01918.x
 14. Nakatsugawa M, Hirohashi Y, Torigoe T, Inoda S, Kiriyaama K, Tamura Y, Sato E, Takahashi H, Sato N. Comparison of speedy PCR-sssp method and serological typing of hla-a24 for Japanese cancer patients. *J Immunoassay Immunochem.* 32:93-102, 2011.
DOI: 10.1080/15321819.2010.543219
 15. 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.
 16. 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.
DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.01.004
 17. 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.
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01789.x.
18. 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/c10orf3 derived peptide vaccine therapy for colorectal carcinoma. *Exp. Mol. Pathol.* 90:55-60, 2011.
DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2010.10.001
 19. 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.
DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.11.033
 20. 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.*, 137:789-794, 2011
DOI: 10.1007/s00432-010-0940-6
 21. 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.
DOI: 10.4049/jimmunol.1000490
 22. Sato A, Tamura Y, Sato N, Yamashita T, Takada T, Sato M, Osai Y, Okura M, Ono I, Ito A, Honda H, Wakamatsu K, Ito S, Jimbow K. Melanoma-targeted chemo-thermo-immuno(CTI)-therapy using N-propionyl-4-S-cysteaminylphenol-magnetite nanoparticles elicits CTL response via heat shock protein-peptide complex release. *Cancer Sci.* 101:1939-1946, 2010.
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01623.x.
 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. Ohno, K., Nishimori, H., Yasoshima, T., Kamiguchi, K., Hata, F., Fukui, R., Okuya, K., Kimura, Y., Denno, R., Kon, S., Uede, 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.
DOI: 10.1007/s00595-009-4082-x
 25. 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.
DOI: 10.1038/sj.bjc.6605330
 26. 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.
DOI: 10.4049/jimmunol.0803768
 27. Torigoe, T., Tamura, Y., Sato, N. Heat shock proteins and immunity: application of hyperthermia for immunomodulation. *Int. J. Hyperthermia*, 25:610-616, 2009.
DOI: 10.3109/02656730903315831
 28. 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.
DOI: 10.1186/1479-5876-7-103
 29. Takada, T., Yamashita, T., Sato, M., Sato, A., Ono, I., Tamura, Y., Sato, N., Miyamoto, A., Ito, A., Honda, H., Wakamatsu, 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. Biotechnol.*, 2009:457936, 2009
DOI: 10.1155/2009/457936
 30. 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.
DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2009.09.021
 31. 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.
DOI: 10.1038/jid.2009.39
 32. 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
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01329.x
33. 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.
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01187.x
34. 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
DOI: 10.1186/1479-5876-7-44
35. 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.
DOI: 10.1111/j.1440-1827.2009.02353.x
36. 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
DOI: 10.1007/s12192-008-0064-y
37. 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
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01137.x
38. 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
39. 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
DOI: 10.1007/s00262-009-0691-x
40. 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
DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.12.123
41. 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
DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2008.11.004
42. 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.
DOI: 10.1186/1479-5876-7-1
43. 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.
DOI: http://dx.doi.org/10.1017/S0022149X08116510
44. 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
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00991.x
45. 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
DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2008.06.017
- [学会発表] (計 27 件)
1. Toshihiko Torigoe, Hirohashi Yoshihiko, Yasuaki Tamura, Noriyuki Sato : Stress Response Genes Expressed in Cancer Stem Cells - potent molecular targets for cancer therapy- The 5th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine, 2011.8.21-25, Quebec City, Canada.
2. 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.
3. 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.
4. 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
 5. Sato, N. : Cancer, Immunology and Photonics Science. Symposium, 10th Chitose International Forum Photonics Science & Technology, Chitose, Japan, Nov 13-14, 2009.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 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. : 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.

他 16 件

[図書] (計 4 件)

1. 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

他 3 編

[産業財産権]
○出願状況 (計 7 件)

名称 : がん幹細胞分子マーカー
発明者 : 鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志 (他 4 名)
権利者 : 同上
種類 : 特許
番号 : PCT/JP2009/005676
出願年月日 : 2009 年 10 月 27 日
国内外の別 : 国外

他 6 件

○取得状況 (計 0 件)

[その他]
ホームページ等
<http://web.sapmed.ac.jp/pathol/index.html>

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

(2) 研究分担者
鳥越 俊彦 (TORIGOE TOSHIHIKO)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号 : 20301400

(3) 連携研究者
一宮 慎吾 (ICHIMIYA SHINGO)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 30305221

田村 保明 (TAMURA YASUAKI)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号 : 80322329

廣橋 良彦 (HIROHASHI YOSHIHIKO)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 30516901

菊地 智樹 (KIKUCHI TOMOKI)
東海大学・医学部・助教
研究者番号 : 50404588