# がん治療の新たな展開

## ４．癌ワクチン・免疫療法の実際と展望

札幌医科大学外科学第一講座
*札幌医科大学病理学第一講座
平田公一、九冨五郎、奥谷浩一、亀嶋秀和、鶴間哲弘、齋藤慶太、久木田和晴、鳥越俊彦*、佐藤昇志*

**要　旨**

最近の約４分の１世紀における腫瘍免疫学の進歩は目覚ましく、免疫療法の臨床応用に広く工夫がみられている。その代表的な背景として、免疫細胞の分離・培養・増殖・活性化などによるin vitroでの修飾化技術の向上、腫瘍細胞上の標的分子の特定とその抗体による細胞傷害作用・MHCクラスⅠあるいはⅡ上に結合するがん抗原の特定とそれを認識するCTLの活性化および抗腫瘍作用の確認、などについては飛躍的な進歩がみられるに至っている。その過程で免疫細胞療法が実臨床の場へ提案され、1980年代初めにNIHがCTLを用いた免疫細胞療法の臨床研究を認可して以来、同法を応用した臨床研究の爆発的普及がみられている。

日本でも1980年代半ばよりLAK T細胞を用いた養子免疫療法の普及がみられ、さらに樹状細胞を用いた免疫細胞療法が加わり、各種固型がんや血液腫瘍に対する臨床試験が高度先進医療として実施されてきた。結果的には、際立った効果を得たという十分な結果は得られていない。本邦での免疫学的治療法については上記の動きが主流で先行し、がん特異的ワクチン療法を目的としたがん抗原の探究研究の動きはごく少数の研究者に限られた時期があった。しかし、近年では、次々に数多くのがん特異的抗原の同定が進み、それにともないphaseⅠ臨床研究が数多く成されている。また同法における免疫逃避機構と、その機構に対する解決策が徐々に明らかになり、それを試みる臨床研究も行われるに至っている。

今後は手術後の補助療法としての再発・転移予防策への応用に大きな期待が寄せられている。また、免疫細胞療法、ワクチン療法に共通して言えることは毒性や有害事象については、さほど重篤な事例が発生しないことである。今後の一層の研究展開に期待がもたれている領域といえよう。

### はじめに

免疫療法において、細胞障害性T細胞（cytotoxic T lymphocyte:CTL）の高い認識システムを確立するにあたって、がんペプチドワクチンはその中核を成す分子である。すなわち、がんペプチドはCTLの機能を有効に発揮させる役割を果たす。また腫瘍組織内やがん性胸水中の腫瘍浸潤リンパ球（tumor infiltrating lymphocyte：TIL）の局所での増殖を可能にすることで、免疫作用機序がin situにおける自然な形で増幅可能となった[1, 2]。すなわち抗原とCTLを制御・修飾することにより、強い腫瘍排除機構の構築を可能にしうることが明らかにされつつある。

分子生物学的制御法とその臨床応用が広く研究されている今日、大きな期待の寄せられている抗原分子は数多く、続々と臨床試験が行なわれている。多くのワクチンの抗原分子の構造が明らかにされ、そのkeyともなるペプチド形成にかかわる遺伝子構造も把握されるに至っており、人工的にペプチド分子を造り出すことが可能となり[3]、実践的ながん治療法としての発展に期待が寄せられている。

### １．がんペプチドワクチンの作用機構

がんペプチドワクチン療法は、T細胞による免疫学的制御法のひとつとして能動免疫制御法のひとつとして存在する。T細胞はその機能によって分類され、なかでもヒトがん細胞が提示するがん抗原認識リセプターを有するT細胞をCTLと総称し、CD8陽性細胞として捉えられ、ヘルパーT細胞であるCD4陽性細胞からのサイトカインなどの刺激によってその機能が促進されることが知られている[4]。前者はhuman lymphocyte antigen（HLA）クラスⅠ拘束性に、後者はクラスⅡ拘束性にがん抗原を認識することが明らかになっている[5]。

がん抗原については、がん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し、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）にまで分解され、そのがん抗原が小胞体に輸送され、

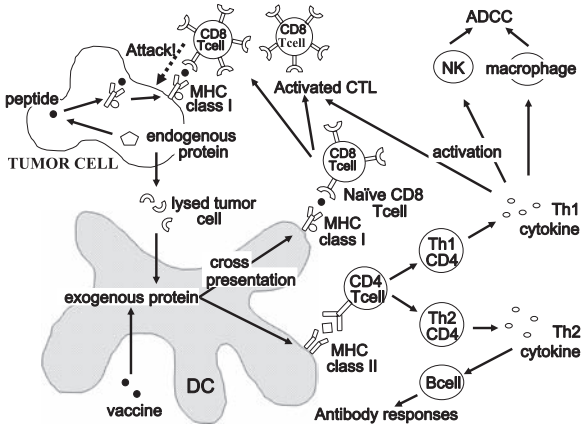



図１　腫瘍細胞の認識・排除機構

そこでHLAクラスⅠと複合体を形成し、細胞表面上に表出する（**図１**）[6]。このようにがん細胞膜表面上のHLAクラスはペプチド（がん抗原を含む）によって占拠される状態にあると言え、その抗原をCD8T細胞（CTL）が認識するわけである（**図１**）[7]。この８～10個のペプチドがT細胞ワクチンとも言えるものである。

このようにペプチドは細胞内蛋白に由来することから、それらを産生する細胞に対する認識・識別機構が生体に存在し、その中にがん固有のペプチド（がん抗原）が存在しうるのである。このようながん治療は、人体にとっては生理的機序を応用するもので、在り方としては望ましい治療手段と考えられる。

CD8陽性T細胞はT細胞受容体（TCR）を介して、MHCクラスⅠ・抗原ペプチド複合体からの第１シグナルと、CD28/CD80, 86, CD40L/CD40などの相互作用による第２シグナルによって活性化CTLとなる（**図２**）[8]。MHCクラスⅡ・抗原ペプチド複合体から抗原刺激を受けたCD4陽性T細胞は、サイトカイン刺激によってTh1細胞とTh2細胞に分化する[9]。Th1細胞はIL-2などのサイトカインを産生し、CTL活性化に関与する。以上のように、DC上のMHCクラスⅠ・抗原ペプチド複合体からペプチド刺激を認識したCD8陽性T細胞は、ヘルパーT細胞の作用も加わり活性化CTLとなり、腫瘍抗原特異的に腫瘍細胞を攻撃・破壊する。

がんペプチドワクチン療法においては、ワクチンとして体内投与されたペプチドはDCに取り込まれ、加工をほとんど受けることなく高率にMHCクラスⅠ分子上に抗原提示され、ペプチド特異的なCTLを活性化する[10]。ワクチンとして投与されたペプチドは、標的とするがん細胞がMHCクラスⅠ分子上に提示しているがん抗原と同一であるので、ペプチドにより活性化されたCTLはがん細胞上のがん抗原（ペプチド）同様に認識し、がん細胞傷害作用により、抗腫瘍効果を誘導する。

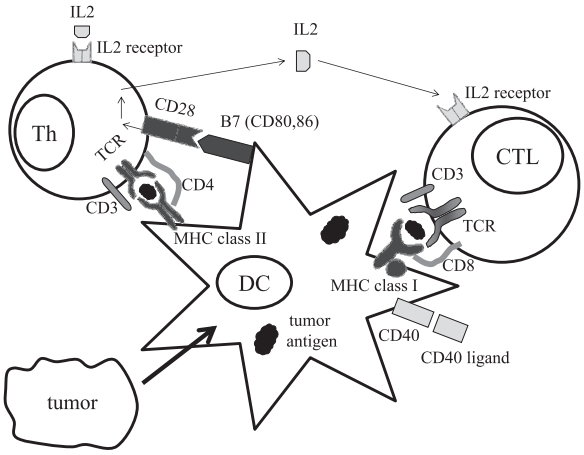



**図２　DC機能への影響因子**

**表１　腫瘍免疫エスケープ機構**

| | |
|---|---|
| A. 腫瘍側の因子 | |
| | MHC重鎖欠失 |
| | β2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（TGFβ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 |

## ２．がんペプチドワクチン療法におけるエスケープ機序

そもそもがん細胞は、個体の有する自然および特異的免疫機構の監視機構を逃れて生育しているものとして捉えられる。この監視機構から逃れる多くの機序が確認されており、エスケープ機構としてその機序の解明と排除のための対応策についての研究が盛んに行なわれている。これらについては「腫瘍側の因子」と「T細胞側の因子」の双方での存在が知られている（**表１**）。担がん生体にこれらの現象のすべてが存在しているのではなく、その種類や程度はさまざまである。エスケープ機序に対する克服策は、がんワクチン療法の実施上、避けて通れぬ重要な課題対象である。個々のがんペプチド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重要な基礎知見となりうるであろう。

近年、がん細胞クロマチンにおいて、過剰なDNAメチル化[11]あるいはヒストン脱アセチル化[12]によって、ヒストンのN末端が陽性荷電となり陰性荷電のDNAと結合し転写が抑えられることが知られている。Methyl-CpG-binding protein（MBP）はヒストン

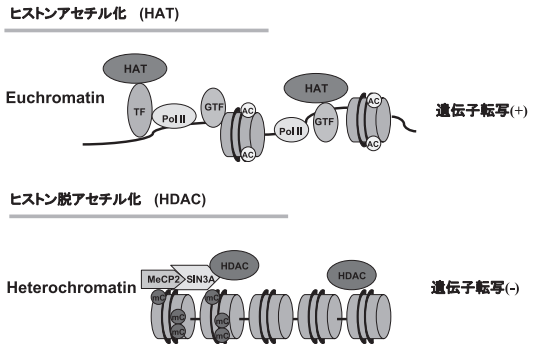



**図３　ヒストンアセチル化と脱アセチル化と遺伝子転写機構**

表２　抗原提示分子の発現低下と発現回復を目的とした薬剤（文献７、表２の一部を紹介）

| 発現抑制遺伝子 | 研究対象がん腫 | 発現回復薬剤 | |
|---|---|---|---|
| | | DNMT阻害剤 | HDAC阻害剤 |
| Ⅰ．MHC class Ⅰ | | | |
| | 神経芽細胞腫 | | TSA |
| | 前立腺がん | | TSA |
| | 巨核球性白血病 | | SB |
| | メラノーマ | 5-AZA・DC | |
| Ⅱ．MHC class Ⅱ | | | |
| | 神経芽細胞腫 | | TSA |
| | HeLa細胞 | | TSA |
| | 骨髄単球性白血病 | SB | |
| | B細胞リンパ腫 | | TSA |
| Ⅲ．β2-microglobulin | | | |
| | 前立腺がん | | TSA |
| Ⅳ．CIITA | | | |
| | 扁平上皮がん | | TSA |

メチル化酵素と結合し、N末端はメチル化し、その部分を認識するヘテロクロスチン蛋白（HPI）が結合し、HPI同士が重合することによりその領域が凝縮される。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は抑制され（**図３**）、がんのエスケープ機序の重要なひとつとして幅広く関与していることが明らかとなっている[13,14]。

### ３．エピジェネティクス制御による免疫逃避機構の解除は可能か

前項で述べたようなエピジェネティクス免疫逃避機構が証明された結果、がん抗原遺伝子の増幅やHLAクラスⅠ発現機構の修飾化、すなわちがん細胞

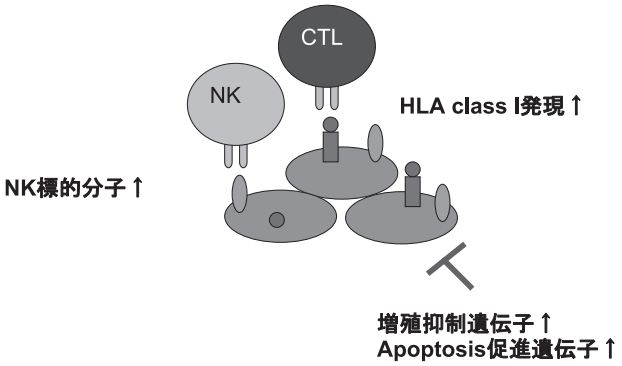



図４　想定されるHDAC阻害剤の抗腫瘍効果

におけるDNAメチ化現象あるいはヒストン脱アセチル化現象の阻害、そして細胞性免疫のCTL賦活化、などが治療法のひとつとして想定される。

HLAクラスⅠにおけるエスケープ機構に焦点を当てると、DNAメチル化酵素阻害剤[15]、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤[16] の有用性が想定される。すでに今日までにDNA methyltransferase（DMNT）阻害剤として5-aza-2'-deoxycytidine（5-AZA/DC）、histone deacetylase inhibitor（HDAC）阻害剤としてvalproic acid（VPA）、trichostatin A（TSA）、sodium butyrate（SB）は、すでに適応疾患を異にして市販されている。他に標的分子の特徴と、その特異的選択性を目指した阻害作用を示す薬剤開発研究も行われており、それらの臨床応用に期待が寄せられる[17]。これまでに明らかにされた抗原提示関連分子の発現抑制遺伝子と発現回復薬剤を**表２**に要約した。これら薬剤の作用は**図４**に示したような抗腫瘍効果が期待される。

表３　進行・再発大腸癌に対するサバイビン2Bペプチド単剤による第一相臨床試験結果

| 症例 | 性/年 | stage | 投与量 | 投与回数 | 副作用 | 腫瘍マーカー | 画像評価 | DTH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | M/63 | Ⅲb | 0.1mg | 10 | 貧血 | 低下 | PR | − |
| 2 | M/53 | Ⅱ | 0.1mg | 10 | 無 | 増加 | PD | − |
| 3 | M/42 | Ⅳ | 0.1mg | 17 | 無 | 増加（一時低下） | SD | − |
| 4 | F/54 | Ⅲb | 0.1mg | 2 | | | | |
| 5 | M/65 | Ⅰ | 0.1mg | 14 | 無 | 増加（一時低下） | PD | − |
| 6 | F/64 | Ⅳ | 0.1mg | 6 | 全身倦怠感 | 増加（一時低下） | PD | ＋ |
| 7 | F/48 | Ⅳ | 1.0mg | 7 | 無 | 低下 | PD | − |
| 8 | F/62 | Ⅱ | 1.0mg | 13 | 無 | 増加 | PD | − |
| 9 | M/64 | Ⅲb | 1.0mg | 18 | 無 | 増加（一時低下） | PD | − |
| 10 | M/52 | Ⅲb | 1.0mg | 6 | 無 | 増加 | PD | ＋ |
| 11 | M/58 | Ⅳ | 1.0mg | 14 | 無 | 増加 | SD | ＋ |
| 12 | F/58 | Ⅱ | 10.0mg | 12 | 発熱 | 増加 | PD | − |
| 13 | F/62 | Ⅱ | 10.0mg | 6 | 無 | 増加 | PD | ＋ |
| 14 | M/72 | Ⅳ | 10.0mg | 10 | 無 | 増加 | PD | ＋ |
| 15 | M/71 | Ⅳ | 10.0mg | 4 | | | | |
| 16 | M/67 | Ⅳ | 10.0mg | 7 | 無 | 増加 | PD | − |
| 17 | F/59 | Ⅳ | 10.0mg | 9 | 無 | 増加 | SD | ＋ |

### 4．第Ⅰ相臨床治験成績

**（1）進行・再発大腸がんにおける臨床試験結果**[18]

**(a)ペプチド単剤投与**

17症例が臨床試験に登録され（**表３**）、ワクチン投与を開始したが、２症例（症例４、症例15）では本治験を途中で中止した。症例４は脳転移の増悪にてステロイド治療のため本治験を中止、症例15は肺転移の増悪にて治験終了となった。いずれも病状増悪による本治験中止であり、ワクチンの副作用による理由ではなかった。

有害事象は、貧血、全身倦怠感、発熱であったが、いずれもgrade2以下であり、このペプチドの安全性は評価しうると考えられた。

臨床効果としては、２例に腫瘍マーカーの低下を認めた。そのうち、臨床試験期間内に一時的にでも腫瘍マーカーが低下した症例は６例（症例１、３、５、６、７、９）あった。CTによる画像的評価では、３例にSD（stable disease）を認めた。また、直腸がんの吻合部再発である症例１においては、ペプチドワクチン投与開始前のCTと比較し、４回目のワクチン投与後のCTでは32％の腫瘍縮小を認めPR（partial response）と判定した。また、腫瘍縮小に伴って腫瘍マーカーも低下した（**図５**）。

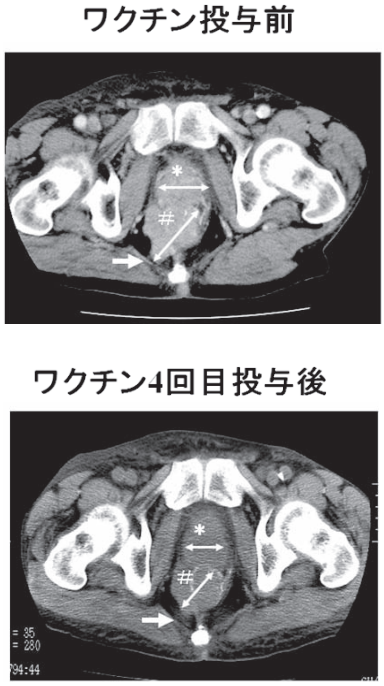
６回のワクチン投与による臨床試験期間終了後は、腫瘍からの出血も消失し、全身状態もきわめて良好に改善されたため、その後、ワクチン投与を中断していた。すると、腫瘍マーカーは再上昇し始めた。そこで、再度ワクチン投与を再開すると、再び腫瘍マーカーは減少し始めた。このことから、ワクチン投与による抗腫瘍効果が実証されたと考えられる。

**(b)アジュバント併用投与**

IFAを併用投与するとほぼ全例に投与部位に硬結を認めた。IFAとIFN-aを併用すると、硬結以外に発熱を２症例に認めた。しかしながら、IFA併用、IFAとIFN-a併用、いずれにおいてもgrade3以上の重篤な副作用を認めず、アジュバント併用サバイビン2Bペプチド投与においても安全性は評価された。

a. CTにおける腫瘍径の変化

投与後に縮小化を生じている。




b. CEA値の推移

再投与で高値化抑制がみられる。

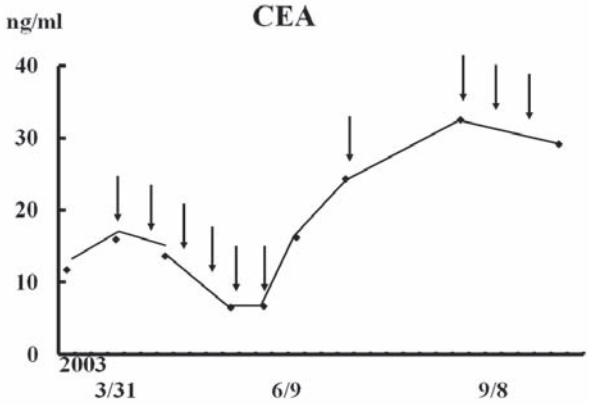



**図５　ワクチン投与経過時の検査結果**

**表４　再発進行性乳癌に対するSurvivin-2B単独投与の効果**

| 患者 | ペプチド投与量 | 有害事象 | 腫瘍マーカー値推移 マーカー | 投与前 | 投与後* | CT上の効果 | DTH skin test | Tetramer 染色 | ELISPOT assay |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.1 | (−) | ICTP** | 7.2 | 5.5 | PD | (+) | (−) | (−) |
| 2 | 0.1 | (−) | CEA** | 6.1 | 14.9 | PD | (−) | (−) | (−) |
| 3 | 0.1 | (−) | CA15-3*** | 323.7 | 412.1 | SD | (−) | (−) | (−) |
| 4 | 0.1 | (−) | CEA | 10.3 | 28.6 | PD | (−) | (−) | (−) |
| 5 | 0.1 | (−) | ICTP | 7.8 | 10.5 | SD | (+) | (−) | (−) |
| 6 | 1.0 | (−) | CA15-3 | 53.4 | 179.8 | PD | (−) | (−) | (−) |
| 7 | 1.0 | (−) | CEA | 72.5 | 15.2 | PD | (−) | (+) | (+) |
| 8 | 1.0 | (−) | | WNR | | | (−) | (−) | (−) |
| 9 | 1.0 | (−) | CEA | 22.5 | 45.2 | PD | (−) | (+) | (−) |
| 10 | 1.0 | (−) | CEA | 47.4 | 81.3 | PD | (−) | (+) | (−) |

*ワクチン投与後４週経過時測定、　**単位：ng/ml、　***単位：U/ml

臨床効果としては、ペプチドワクチンにIFAを併用しても５例中１例（20％）にSDを認めたのみで、他症例ではすべてPR（progressive disease）であった。しかし、IFAにIFN-aを併用したところ５例中３例（60％）にSDを認め、IFN-aの有用なアジュバント効果を示したと考えられた。このことより、より的確なアジュバント設定がペプチドワクチン療法には重要であると考えられた。

**（２）進行・再発乳がんに対するペプチド単剤投与による臨床試験[19]**

進行・再発乳がんに対するペプチド単剤投与による臨床試験（**表４**）では、ペプチド投与量を２段階（0.1, 1.0mg）に設定し、それぞれ５例ずつに投与した。有害事象はいずれの症例にも認めなかった。

臨床効果においては、初回ペプチド投与前と４回目のペプチド投与後の腫瘍マーカー値を比較したところ２症例以外で上昇した。CT画像においては２症例にSDを認めたが、他症例ではPDであった。

免疫学的反応では、３症例でペプチド特異的CTLの頻度が増大、またそのうちの１症例ではELISPOT assayにてペプチド投与後にスポット数の増加を認めた。

次に、進行・再発乳がんに対するペプチドおよびIFA併用投与による臨床試験を試みた。本臨床試験では、ペプチド投与量を1.0mgに設定し、IFAとエマルジョン化し４症例に投与した。有害事象は２症例に投与部位の皮膚の硬結、１症例に全身倦怠感、１症例に全身倦怠感と発熱を認めた。しかしいずれも軽度で、ペプチドにIFAを併用しても安全性は確認された。

臨床反応としては、４症例いずれでも腫瘍マーカーは高値化し、CT評価においてもPDであった。しかし、免疫学的反応においてはすべての症例でペプチド特異的CTLの上昇を認め、そのうち１症例においてはELISPOT assayにおいてもスポット数の増大を認めた。

**５．臨床試験からの知見と新しい課題解決そして今後の展望**

上述の臨床試験結果より、サバイビン2Bペプチドの安全性においては単剤投与、アジュバント併用投与のいずれにおいても問題はないと評価された。

サバイビン2Bペプチドによる抗腫瘍効果に関しては、乳がんでの結果よりペプチド単剤投与においては10症例中３症例（30％）にペプチド特異的CTLの増加を認めたが、IFAを併用すると４症例すべての症例（100％）においてペプチド特異的CTLの増加を認めた。しかし４症例すべてでPDで、ペプチド投与によりペプチド特異的CTL誘導が可能であったが、腫瘍縮小を導くには至らなかった。

本稿においては提示していないが、ペプチドとIFAおよびIFN-α併用の臨床試験では、再発膵臓がんにおいて臨床試験開始後、腫瘍マーカーが正常域へ低下し、画像上もcancer freeな状態を長期にわたり維持している症例を経験しており、的確なアジュバントを併用することにより、満足すべき抗腫瘍臨床効果誘導が可能と思われた。

上記のように乳癌症例においては、ペプチド特異的CTL誘導が可能であったにもかかわらず、それが臨床効果に至らなかった原因の一つには、がん細胞の免疫エスケープ現象の関与が考えられた。特異的CTLはがん細胞表面に発現する抗原提示分子HLAクラスⅠ分子発現を免疫染色にて解析したところ、ワクチン療法にてPRを認めた症例および腫瘍マーカーが正常値に低下した症例の多くで、がん原発巣でのHLAクラスⅠ分子が強発現していた[20]。

このことより、ペプチドワクチン療法において高い抗腫瘍効果を誘導するには、がん病巣部でのHLAクラスⅠ分子発現が低下していないか否かを確認する必要性がある。つまり、より的確な症例の絞り込みが必要であると考えられた。また、がん細胞上のHLAクラスⅠ分子発現低下には、エピジェネティック機構の介在が確認されている。われわれの研究グループの成果により、このような変化がヒストン脱アセチル阻害剤によって回復することもin vitroにおいて実証されている。

したがって、HLAクラスⅠ分子がすでに発現低下、消失している症例においても、HLAクラスⅠ分子の発現レベルを回復させることができるならば、多くの症例において高い抗腫瘍効果を誘導でき得ると考えられ、発現低下したHLAクラスⅠ分子の発現回復方法の確立に向けて、早々に臨床試験が開始される予定である。

## おわりに

2003年４月より、サバイビン2Bペプチドによる第Ⅰ相臨床試験を展開してきている。確かに単独投与でも有用例がみられた他、すべてのがん腫に臨床応用可能な基礎的知見が得られている。一方、十分な抗腫瘍効果誘導には至っていない症例に対する臨床解決を示し得ていないことも事実である。現在までに画期的な抗腫瘍効果を認めた症例が経験されており、今後のアジュバントの選択やエピジェネティクス修飾的確など、的確な薬剤投与設定が臨床適用に対し定まりつつある。

これまでの臨床試験において満足すべき抗腫瘍効果を誘導できない最大原因の一つに、各種の治療を踏み終えた進行・再発状態を対象にしていることが考えられる。したがって、今後は再発治療のfirst-lineとして化学療法との併用、あるいは術後補助療法としてのペプチドワクチン療法、臨床試験が予定されるべきである。今後、ペプチドワクチン療法が、手術、化学療法あるいは放射線療法とともに、がん集学的治療の一つとして確立されることが期待されている。

## 参考文献


1．Queirolo, P., Ponte, M., Gipponi, M., et al.: Adoptive immunotherapy with tumor-infiltrating lymphocytes and subcutaneous recombinant interleukin-2 plus interferon alfa-2a for melanoma patients with nonresectable distant disease: a phase Ⅰ/Ⅱ pilot trial. Melanoma Istituto Scentifico Tumori Group. Ann Surg Oncol 6 :272-278, 1999.

2． Figlin, R. A., Thompson, J. A., Bukowski, R. M. et al.: Multicenter, randomized, phase Ⅲ trial of CD8 (+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 17:2521-2529, 1999.

3．Rosenburg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ et al: Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. Nat Med 4 :321-327, 1998.

4．鶴間哲弘:がんペプチドワクチン療法の最前線. ファルマシア 41:749-753, 2005.

5．Kawakami Y, Rosenburg SA: T-cell recognition of self peptides as tumor rejection antigens. Immunol Res 15:179-190, 1996.

6．池田英之、佐藤昇志：T細胞の認識する癌抗原同定と癌免疫療法. 札幌医誌 71:47-51, 2002.

7．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;203-209, 2008.

8． Nestle, F. O., Banchereau, J. and Hart, D.: Dendritic cells: On the move from bench to bedside. Nat Med 7 :761-765, 2001.

9．平田公一、鶴間哲弘、鳥越俊彦、佐藤昇志：癌ワクチン療法の概念と現状. Surgery Frontier 13:5-7, 2006.

10. Chang, A. E., Aruga, A., Cameron, M. J., et al.: Adoptive immunotherapy with vaccine-primed lymph node cells secondarily activated with anti-CD3 and interleukin-2. J Clin Oncol 15:796-807, 1997.

11. Kanesaki T, Ikeda H, Takamura Y, et al: Histone deacetylatin, but not hypermethylatin, modifies class Ⅱ transactivator and MHC class Ⅱ gene expression in squarnous cell carcinomas. J Immunol 170:4980-4985, 2003.

12. Ryan QC, Headlee D, Acharya M, et al.: Phase Ⅰ and pharmacokinetic study of MS-275, a histone deacetylase inhibitor, in patients with advanced and refractory solid tumors or lymphoma. J Clin Oncol 23:3912-22, 2005.

13. Eramo A, Pallini R, Lotti F, et al. Inhibition on DNA methylation sensitizes glioblastoma for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducting ligand-mediated destruction. Cancer Res 65:11469-11477, 2005.

14. Insinga A, Monestiroli S, Ronzoni S, et al: Inhibitors of histone deacetylases induce tumor elective apoptosis through activation of the death receptor pathway. Nat Med 11:71-76, 2005.

15. Srrano A, Tanzerella S, Lionello I, et al. Expression of HLA class Ⅰ antigens and restoration of antigen-specific CTL response in melanoma cells following 5-aza-2′-deoxycytidine treatment. Int J Cancer 94:243-51, 2001.

16. Kanaseki T, Ikeda H, Takamura Y, et al.: Histone deacetylation, but not hypermethylation, modifies class Ⅱ transactivator and MHC class Ⅱ gene expression in squamous cell carchinomas. J Immuol 170:4980-5, 2003.

17. Yoo CB, Jones PA:Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. Nat Rev Drug Discov 5 :37-50, 2006.

18. 岩山祐司、古畑智久、大村東生、他：癌ワクチン療法. 外科治療 96:378-382, 2007.

19. 鶴間哲弘、亀嶋秀和、岩山祐司、他：サバイビン2Bペプチドワクチン療法. ―第Ⅰ相臨床試験からの知見. Biotherapy 23:178-184, 2009.

20. Kiramura H, Torigoe A, Asanuma H, et al.: Down-regulation of HLA class Ⅰ antigens in prostate cancer tissues and up-regulation by histone deacetylase inhibition. J Urol 178:692-696, 2007.