

## がん幹細胞を標的とした免疫療法

## Immunotherapy Targeting Cancer Stem-Like Cells

道振 義貴<sup>a, b</sup>, 廣橋 良彦<sup>a</sup>, 平塚 博義<sup>b</sup>, 佐藤 昇志<sup>a</sup>

Yoshitaka Michifuri, Yoshihiko Hirohashi, Hiroyoshi Hiratsuka and Noriyuki Sato

<sup>a</sup>札幌医科大学・医学部・第一病理<sup>b</sup>札幌医科大学・医学部・口腔外科

**要旨** がん幹細胞は、(1) 高い造腫瘍能を有し、(2) 自己複製能を有し、(3) 多分化能を有する細胞群と定義される (図1)。これらの幹細胞様性質を有するため、わずかな個数でもがん幹細胞を免疫不全動物に移植すると新たにがんを形成することができる。また、がん幹細胞は化学療法や放射線療法といった現在の主ながんの治療法に対して抵抗性を示すことが知られている。このことから、がんの遠隔転移や治療後の再発といった臨床患者の予後を直接左右するイベントにがん幹細胞は深く関わっていると考えられる。近年、がんに対する免疫療法は外科的療法、化学療法、放射線療法に次ぐ第4の治療法として注目されつつある。本稿では、化学療法や放射線療法に対して治療抵抗性を示すがん幹細胞に対して、免疫療法が有効であるか、また、そのような治療が現実的に可能になるか今後の展望も含め考察する。

**キーワード**：がん幹細胞, 免疫療法, がん抗原

## 1. がん幹細胞理論の最近の動向

胚性幹細胞 (ES 細胞) から分化した臓器幹細胞は、臓器を作る様々な細胞に分化する能力 (多分化能) を有し、各臓器の維持に寄与している。形態学的に多彩な細胞から成り立つがんも、同様のモデルがあてはまるのではないかと、長い間考えられてきた (がん幹細胞仮説)<sup>1)</sup>。分子生物学的アプローチの華々しい発展により、がんの遺伝学的バックグラウンドが明らかになるにつれ、がんのモノクローナリティ (単一性) が強調されるようになり、幹細胞仮説はしばらくの間がん研究の第一線からは外れていた。再びがん幹細胞仮説が脚光を浴びるきっかけとなったのは、1994年のLapidotらによる急性骨髄性白血病 (AML) 幹細胞の発見である<sup>2)</sup>。Lapidotらは、CD34<sup>+</sup> CD38<sup>-</sup> 細胞に白血病幹細胞が存在することを明らかにしており、免疫不全マウスに白血病幹細胞を移植すると、ヒト AML と同様の腫瘍を発症するが、CD34<sup>+</sup> CD38<sup>+</sup> 細胞や CD34<sup>-</sup> 細胞は発症しなかった。このことは、わずかな細胞が腫瘍を再生するという幹細胞の概念に合致し、がん幹細胞理論ががん研究の第一線に押し上げられるきっかけとなった。以後、血球系悪性腫瘍のみならず、固形腫瘍でもがん幹細胞分離の報告が続々となされ、造腫瘍能が著しく高い細胞群が含まれるという事は、デファクトスタンダードになりつつある<sup>3)</sup>。胚性幹細胞や、臓器幹細胞のように、一方向性の分化モデルが完全にあてはまるかは議論の残

るところではあるが、一部の造腫瘍能の高い細胞群をがん幹細胞と呼ぶ事には変わりはない。多分化能を有するという幹細胞性が明確ではないという点から、がん幹細胞様細胞 (cancer stem-like cell) とも呼ばれる。

がん幹細胞を分離同定する方法はいくつか報告されているが、確定的な分子マーカーや、同定法が確立されている訳ではない。これまで報告された分離法としては、①細胞表面マーカーによる分離法、② side population 法、③ ALDEFLUOR アッセイなどが知られる (図2)。いずれもがん幹細胞を濃縮出来ることが明らかとなっているが、あくまで分離した細胞の造腫瘍能を確認する必要がある<sup>4)</sup>。

がん幹細胞は非がん幹細胞と比較して、化学療法や放射線

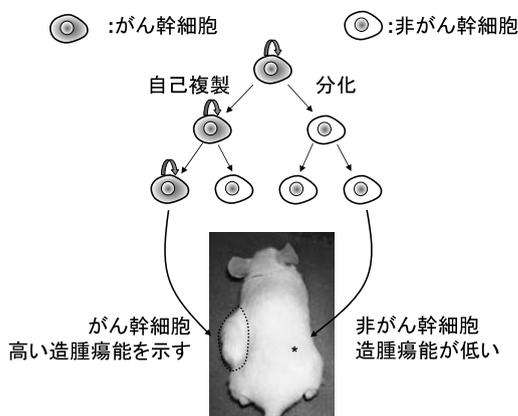


図1 がん幹細胞理論

がん幹細胞は (1) 自ら増殖し (自己複製)、(2) 非がん幹細胞に分化し (多分化能)、(3) 高い造腫瘍能を示す。

<sup>a</sup> 〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目  
TEL: 011-611-2111; FAX: 011-643-2310  
2011年2月21日受付

療法等の治療に対して抵抗性を示す事が明らかになっている(図3)。また、慢性骨髄性白血病に発現する Bcr-Abl 転座遺伝子産物を標的とする分子標的治療薬、グリベックに対して、白血病幹細胞は抵抗性を示す事が明らかになっている。このことは、化学療法、放射線療法、分子標的治療法で、がんが一見治癒したかに見えても、実は非がん幹細胞だけ障害され、治療抵抗性を示すがん幹細胞は局所に残存している可能性があるという事を示唆する(図3)。さらには、治療により画像診断学的に完全寛解が得られた場合でも、その後、低くはない確率でがんを再発する臨床の実情をも示唆するものである。今後、がん治療において難敵になるがん幹細胞が大きな比重を持つことが予想される。

## 2. がん免疫療法の最近の動向

免疫システムは、標的となる抗原分子に対して非特異的に働く自然免疫系と、抗原分子に対して特異的に働く獲得免疫系に大きく大別される。獲得免疫系では、最終的に標的を障害するのは、抗原分子に特異的に反応する抗体および CD8 陽性細胞障害性 T 細胞 (CTL) である(図4)。抗体は、抗原特異的受容体を有する B 細胞から分化した形質細胞に産生される。また、CTL も同様の抗原特異的受容体を有する。これらの抗原特異的受容体こそがこれらの獲得免疫系を特異的なものとしている。

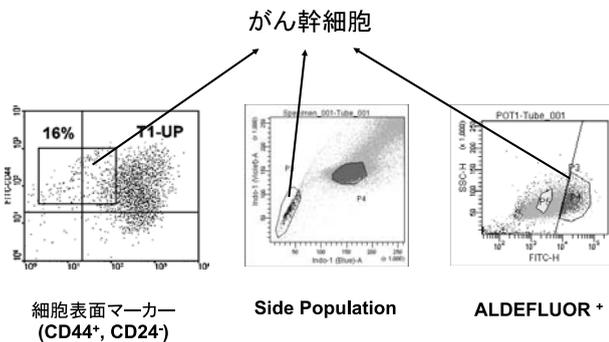


図2 がん幹細胞分離法

がん幹細胞分離法として(1)細胞表面マーカーを用いる方法(CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>など)、(2)Side Population法、(3)ALDEFLUOR法が知られる。

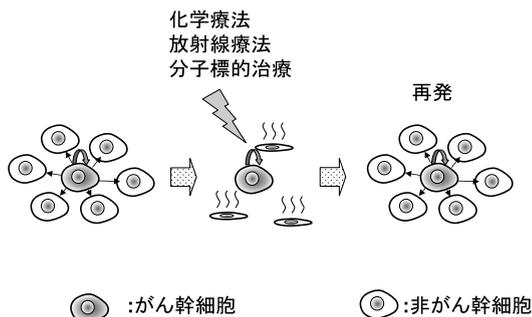


図3 がん幹細胞は治療に抵抗性を示す。

がん幹細胞は、化学療法、放射線療法、分子標的治療といった治療に抵抗性を示すために、治療後の再発の原因となる。

CTLは標的細胞表面上に提示される、細胞内もしくは細胞表面で発現する抗原タンパク由来の抗原ペプチド断片+主要組織適合遺伝子複合体(MHC)(ヒトの場合ではヒト白血球型抗原(HLA)と呼ばれる)複合体を認識し、標的細胞を障害する。多くのがん細胞はHLA分子を発現する為に、抗原分子を発現すれば、その分解断片である抗原ペプチドがCTLに認識され障害されることになる。現在では、がん細胞に特異的に発現する抗原ペプチドを患者にワクチンとして接種することによりがん細胞を障害するCTLを誘導し、抗腫瘍効果を期待する免疫療法(ペプチドワクチン療法)が、国内外の機関で盛んに行われている<sup>5,6)</sup>。

がん特異的なモノクローナル抗体を作成すると、抗体療法医薬として活用出来る。乳がんに対する抗HER2抗体(ハーセプチン)や、B細胞悪性リンパ腫に対する抗CD20抗体(リツキシマブ)等である。抗体療法は、上記抗体医薬をはじめ、がん治療に大きく貢献しつつあるが、抗体分子は細胞内に発現する分子には反応できず、細胞表面抗原しか標的と出来ない大きな制約がある(図4)。

## 3. 免疫担当細胞とがん幹細胞

免疫システムは上記の通り、獲得免疫系および自然免疫系に大別される。がん幹細胞と免疫システムの論文はいくつか報告されており、獲得免疫および自然免疫いずれもががん幹細胞を認識しうる事が知られている(表1)。獲得免疫系のエフェクターとしてCTLおよび抗体が知られる。自然免疫系のエフェクターとしてナチュラルキラー細胞(NK細胞)、 $\gamma\delta$ T細胞が知られる。この項目では、各エフェクターとがん幹細胞の関連性について述べる。

### 3.1 細胞傷害性T細胞(CTL)

CTLががん幹細胞を認識する上で、CTLはがんが発現する抗原分子を認識するため、がん幹細胞にも抗原分子が発現する事が必須の条件となる。がん抗原分子の多くはがん幹細胞に発現するか、非がん幹細胞にのみ発現するか不明な点が多い。しかし、我々の検討では、いくつかの抗原分子はがん幹細胞にも発現する事が明らかとなっている。がん幹細胞および非がん幹細胞での発現様式から、抗原分子を(1)がん

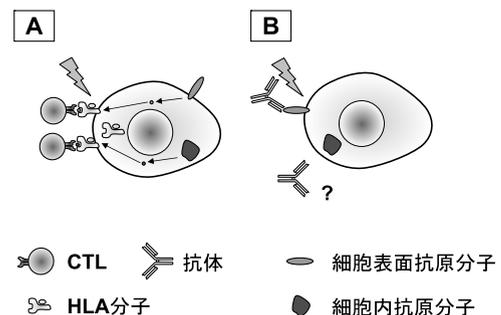


図4 CTLと抗体

A: CTLは細胞内外で発現する抗原分子由来の抗原ペプチド断片+HLA分子複合体を認識する。

B: 抗体は細胞表面に発現する抗原分子のみ認識出来る。

表 1 がん幹細胞と免疫担当細胞

抗原分子	免疫担当細胞	がん種	がん幹細胞分離法	抗原ペプチド	提示分子	分子機能	文献
獲得免疫							
CTL の標的							
Numb-1	CTL	乳がん	CD44 <sup>+</sup> CD24 <sup>-</sup>	VLWVSADGL	HLA-A2	Notch signal	(7)
Notch	CTL	乳がん	CD44 <sup>+</sup> CD24 <sup>-</sup>	RLLDEYNLV	HLA-A2	Notch signal	(7)
ALDH1A1	CTL	頭頸部がん	ALDEFLUOR	LLYKLADLI	HLA-A2	enzyme	(16)
P2X5	CTL	白血病	CD34 <sup>+</sup>	TPNQRQNVK	HLA-B7	minor antigen	(17)
CTL の標的となりうる抗原							
SOX2	CTL	膠芽腫		TLMKKDKYTL	HLA-A2	stem cell marker, self-renewal	(18)
EZH2	CTL	肝細胞がん		YMSCSFLFNL	HLA-A2	DNA methylation	(19)
survivin	CTL	種々		多数	多数	anti-apoptosis	(6, 20)
Aurora-A	CTL	種々		YLILEYAPL	HLA-A2	cell division	(21)
Ep-CAM	CTL	種々		RYQLDPKFI	HLA-A24	cell adhesion	(22)
抗体の標的							
IGF-IR	抗体	大腸がん	CD44 <sup>+</sup> or CD133 <sup>+</sup>			growth factor receptor	(9)
DLL4	抗体	大腸がん	ESA <sup>+</sup> CD44 <sup>+</sup> CD166 <sup>+</sup>			Notch signal	(10)
CD47	抗体	急性骨髄性白血病	CD34 <sup>+</sup>			inhibition of phagocytosis	(11)
CD47	抗体	膀胱がん	CD44 <sup>+</sup>			inhibition of phagocytosis	(23)
自然免疫							
抗原非特異的	NK cell	膠芽腫	Nestin <sup>+</sup> SOX2 <sup>+</sup>				(13)
抗原非特異的	V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cell	大腸がん	sphere formation				(14)

幹細胞特異抗原、(2) 共通抗原、(3) 非がん幹細胞特異抗原の3つに分類できる (図 5)。がん幹細胞を標的とする免疫療法を考える上では (1) がん幹細胞特異抗原もしくは (2) 共通抗原を標的としなければならない。我々が検討した結果、既存の抗原分子を (1) がん幹細胞特異抗原として、SOX2, MAGE-A3, MAGE-A4, (2) 共通抗原として、サバイビン, CEP55, オーロラ A キナーゼ, (3) 非がん幹細胞特異抗原として HIFPH3 と分類出来た。既存の抗原分子のがん幹細胞での発現は不明な点も多く、これからさらに検討が必要になる。

では、がん幹細胞にいくつかの抗原分子が発現するとして、実際に CTL ががん幹細胞を障害する事が可能であろうか。Mine らはがん幹細胞で Notch シグナルが活性化しているこ

とに着目し、Notch シグナル関連分子の Numb-1 および Notch にコードされる抗原ペプチドで活性化したリンパ球が CD44<sup>+</sup> のがん幹細胞分画を減少させたことを報告している<sup>7)</sup>。この研究では、がん幹細胞に対する CTL の障害能力を示唆している。

また我々の検討では、大腸がんのがん幹細胞を SP 細胞として分離精製し、CTL の感受性を検討した結果、がん幹細胞は非がん幹細胞と同等の CTL 感受性を示すことが明らかとなった<sup>8)</sup>。この結果は、化学療法や放射線療法に耐性を示すがん幹細胞は CTL に感受性を示し、がん幹細胞を標的とする治療法を考案するうえで非常に有用であると考えられた。

さらに、我々は肺がんのがん幹細胞と非がん幹細胞についてマイクロアレイを用いて遺伝子を網羅的に解析したところ、SOX2 をはじめとする複数のがん幹細胞抗原分子を同定した。SOX2 はがん幹細胞を傷害する免疫療法の標的として有望であると考えられる。しかし SOX2 は中枢神経幹細胞にも発現しており、生体内では免疫寛容を受けている可能性や正常の幹細胞を傷害する可能性もある。このことから、がん幹細胞に特異的に発現する抗原分子のさらなるスクリーニングが重要になる。

### 3.2 抗体

抗体療法は、CTL を用いたがんワクチン療法と合わせて免疫療法の主体をなす治療法である。CTL 同様、がん幹細胞に発現する抗原分子を標的とする必要がある。

Dallas らは抗がん剤耐性になった大腸がん細胞株では大腸がんのがん幹細胞マーカー (CD44, CD133) が高発現し、がん幹細胞比率が高くなっていることを証明している<sup>9)</sup>。この薬

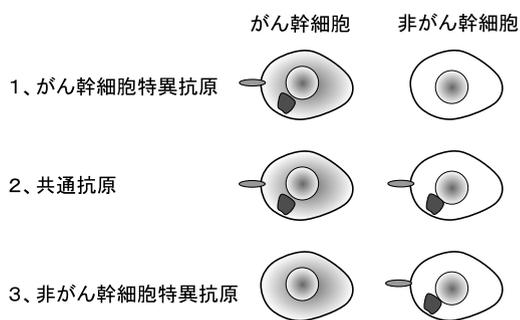


図 5 がん幹細胞と抗原分子

がん抗原分子は、(1) がん幹細胞にのみ発現するがん幹細胞特異抗原、(2) がん幹細胞および非がん幹細胞に発現する共通抗原、(3) 非がん幹細胞にのみ発現する非がん幹細胞特異抗原の3つに分類される。

剤耐性亜株は IGF-1 受容体 (IGF-1R) の発現が高くなり、抗 IGF-1R モノクローナル抗体に対する感受性が、野生株と比較して高くなっていった。また、*in vivo* での治療効果もあり、大腸がん幹細胞を標的とする抗体医薬になりうる可能性がある。

この抗体は IGF-1R のシグナルを抑制することによってがん幹細胞効果を発揮する。しかしながら、がん幹細胞は NK 細胞にも感受性を示すことから (下記)、抗体依存性細胞障害活性 (ADCC 活性) も期待できる。このことから、がん幹細胞特異的なモノクローナル抗体を樹立することができれば、有望な抗がん幹細胞治療になりうる。さらに、近年 Notch リガンドの 1 つである DLL4 をブロックするモノクローナル抗体は Notch シグナルを抑制し、イリノテカン (抗腫瘍性アルカロイド) + 抗 DLL4 抗体で治療したマウスは、ESA<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD166<sup>+</sup> の大腸がん幹細胞が大幅に低くなるともに、治療効果も認めている<sup>10)</sup>。ほかに、貪食細胞からの貪食を抑制する CD47 は AML のがん幹細胞に発現し、抗 CD47 抗体で処理すると貪食細胞の貪食が促され、白血病がん幹細胞の生着を妨げるとの報告もある<sup>11,12)</sup>。

### 3.3 ナチュラルキラー (NK) 細胞

ナチュラルキラー (NK) 細胞は抗原非特異的な障害能力を有する免疫細胞で、自然免疫の一端を担う。Castriconi らは、膠芽腫のがん幹細胞を認識する NK 細胞について報告している<sup>13)</sup>。幹細胞培養液で培養した膠芽腫手術検体から、Nestin<sup>+</sup>SOX2<sup>+</sup> のがん幹細胞を分離し、活性化した NK 細胞を用いたところ、細胞障害活性を示した。このことは、NK 細胞ががん幹細胞を障害出来ることを示す。

### 3.4 $\gamma\delta$ T 細胞

$\gamma\delta$ T 細胞も NK 細胞同様、抗原分子非特異的な細胞障害活性を示す免疫細胞で、自然免疫の一端を担う。Todaro らは、上皮成長因子 (EGF)、塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF) 存在下による培養により誘導された大腸がんのがん幹細胞は、ゾレドロン酸で活性化された V $\gamma$ 9V $\delta$ 2T 細胞により障害されることを報告している<sup>14)</sup>。 $\gamma\delta$ T 細胞は上記の NK 細胞と同様に非特異的な細胞障害活性を示すため、がん幹細胞特異的な障害というより、がん幹細胞も障害し得るとの表現が正しいかもしれない。 $\gamma\delta$ T 細胞は NK 細胞や CTL と同じくグランザイム、パーフォリンによって細胞障害活性を発揮するが、これら複数の報告はがん幹細胞が免疫細胞に対して感受性を示すことを支持するものである。

## 4. がん幹細胞に対する免疫療法

がん幹細胞を標的とする免疫療法が有効かどうかは未知であるが、ラットのグリオーマモデルを用いた実験で大変興味深い報告がある。Xu らは、ラットグリオーマのがん幹細胞溶解液および非がん幹細胞溶解液を抗原提示細胞に貪食させ、ラットを免疫したところ、がん幹細胞溶解液を貪食させた抗原提示細胞で免疫したラットではグリオーマへに対する抗腫瘍効果がみられたと報告している<sup>15)</sup>。非がん幹細胞で免疫した群では抗腫瘍効果は全くみられなかった。このことは、

免疫療法において非がん幹細胞を標的にしても有効な治療効果を得られない可能性があると共に、がん幹細胞を標的とするれば十分な治療効果が得られる可能性を示唆する<sup>15)</sup>。

## 5. 今後の展望

近年、多くの研究者が各種がんにおけるがん幹細胞の存在を報告し、がん幹細胞がいかに臨床的ながんにおいて重要な役割を担っているかを述べている。がん幹細胞に対してどのように立ち向かうべきなのか、今後は研究の焦点が徐々にシフトするものと考えられる。がん幹細胞は、がん全体の中で非常に頻度が低い存在であるため、特異的に殺傷出来る治療法が望ましい可能性がある。抗原分子に対して特異的に反応できる獲得免疫系を用いた免疫療法は、治療効果のがん幹細胞だけに向ける事が可能である点から、抗がん幹細胞治療法の良い候補になりうる可能性がある (図 6)。逆に、自然免疫系を用いた免疫療法は、治療効果が、がん

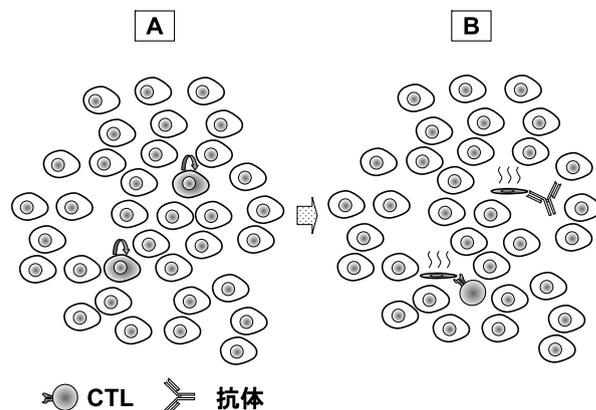


図 6 獲得免疫を用いた免疫療法

A: がん細胞集団. 少数のがん幹細胞と多数の非がん幹細胞より構成される。  
B: 獲得免疫系エフェクター (CTL, 抗体) は、抗原特異的な反応を示すために、がん幹細胞を特異的に障害することが出来る。

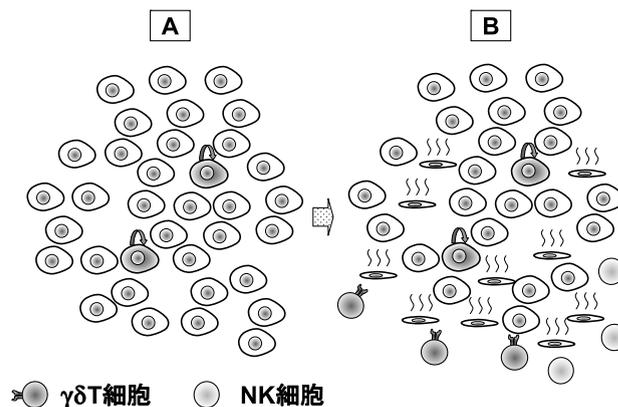


図 7 自然免疫を用いた免疫療法

A: がん細胞集団. 少数のがん幹細胞と多数の非がん幹細胞より構成される。  
B: 自然免疫系 ( $\gamma\delta$ T 細胞, NK 細胞) は、抗原特異的な反応ではないために、非がん幹細胞も障害する。生体内で数限りある免疫細胞では、がん幹細胞を十分に障害出来ない可能性が残る。

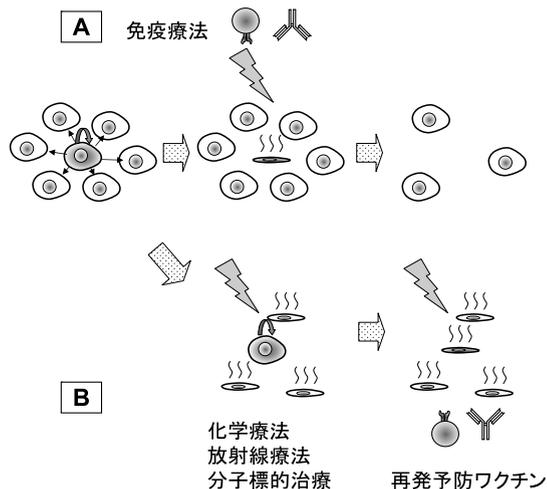


図8 がん幹細胞を標的とする免疫療法

がん幹細胞を標的とする免疫療法は、単一の治療法としても有効である可能性がある (A)。また、化学療法、放射線療法、分子標的治療後の再発予防として有効である可能性がある (B)。

幹細胞のみならず、非がん幹細胞にも及ぶ。このことは、体内に限りある免疫細胞が、多くの非がん幹細胞障害に費やされ、消耗する可能性がある (図7)。今後のさらなる検討が必要になるところである。

また、がん幹細胞を標的とする免疫療法は、免疫療法単独での治療法として十分現実化可能と考えられる。さらには、化学療法や放射線療法が有効ながんでは、その治療後に残存すると考えられるがん幹細胞を免疫療法で治療するアプローチも考え得る (図8)。どのような形の抗がん幹細胞免疫療法が、がん患者にとって一番よい選択肢になるかは、更なる検討が必要になる。しかしながら、難敵とされてきたがん幹細胞に対して免疫療法は一つの活路となる可能性を十分に秘める事には変わらない。

## 文 献

- 1) Park, C.Y., Tseng, D. and Weissman, I.L.: *Mol. Ther.*, 17, 219–230 (2009)
- 2) Lapidot, T., Sirard, C., Vormoor, J., Murdoch, B., Hoang, T., Caceres-Cortes, J., Minden, M., Paterson, B., Caligiuri, M.A. and Dick, J.E.: *Nature*, 367, 645–648 (1994)
- 3) Al-Hajj, M., Wicha, M.S., Benito-Hernandez, A., Morrison, S.J. and Clarke, M.F.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 3983–3988 (2003)
- 4) Hirohashi, Y., Torigoe, T., Inoda, S., Takahashi, A., Morita, R., Nishizawa, S., Tamura, Y., Suzuki, H., Toyota, M. and Sato, N.: *Immunotherapy*, 2, 201–211 (2010)
- 5) Sato, N., Hirohashi, Y., Tsukahara, T., Kikuchi, T., Sahara, H., Kamiguchi, K., Ichimiya, S., Tamura, Y. and Torigoe, T.: *Pathol. Int.*, 59, 205–217 (2009)
- 6) Hirohashi, Y., Torigoe, T., Inoda, S., Kobayasi, J., Nakatsugawa, M., Mori, T., Hara, I. and Sato, N.: *Cancer Sci.*, 100, 798–806 (2009)
- 7) Mine, T., Matsueda, S., Li, Y., Tokumitsu, H., Gao, H., Danes, C., Wong, K.K., Wang, X., Ferrone, S. and Ioannides, C.G.: *Cancer Immunol. Immunother.*, 58, 1185–1194 (2009)
- 8) Inoda, S., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Morita, R., Takahashi, A., Asanuma, H., Nakatsugawa, M., Nishizawa, S., Tamura, Y., Tsuruma, T., Terui, T., Kondo, K., Ishitani, K., Hasegawa, T., Hirata, K. and Sato, N.: *Am. J. Pathol.*, 178, 1805–1813 (2011)
- 9) Dallas, N.A., Xia, L., Fan, F., Gray, M.J., Gaur, P., van, Buren, G., 2nd., Samuel, S., Kim, M.P., Lim, S.J. and Ellis L.M.: *Cancer Res.*, 69, 1951–1957 (2009)
- 10) Hoey, T., Yen, W.C., Axelrod, F., Basi, J., Donigian, L., Dylla, S., Fitch-Bruhns, M., Lazetic, S., Park, I.K., Sato, A., Satyal, S., Wang, X., Clarke, M.F., Lewicki, J. and Gurney, A.: *Cell Stem Cell*, 5, 168–177 (2009)
- 11) Majeti, R., Chao, M.P., Alizadeh, A.A., Pang, W.W., Jaiswal, S., Gibbs, K.D., Jr., van, Rooijen, N. and Weissman, I.L.: *Cell*, 138, 286–299 (2009)
- 12) Jaiswal, S., Jamieson, C.H., Pang, W.W., Park, C.Y., Chao, M.P., Majeti, R., Traver, D., van, Rooijen, N. and Weissman, I.L.: *Cell*, 138, 271–285 (2009)
- 13) Castriconi, R., Daga, A., Dondero, A., Zona, G., Poliani, P.L., Melotti, A., Griffiro, F., Marubbi, D., Spaziant, R., Bellora, F., Moretta, L., Moretta, A., Corte, G. and Bottino, C.: *J. Immunol.*, 182, 3530–3539 (2009)
- 14) Todaro, M., D’Asaro, M., Caccamo, N., Iovino, F., Francipane, M.G., Meraviglia, S., Orlando, V., La, Mendola, C., Gulotta, G., Salerno, A., Dieli, F. and Stassi, G.: *J. Immunol.*, 182, 7287–7296 (2009)
- 15) Xu, Q., Liu, G., Yuan, X., Xu, M., Wang, H., Ji, J., Konda, B., Black, K.L. and Yu, J.S.: *Stem Cells*. 2009 Apr, 23 (2009)
- 16) Visus, C., Ito, D., Amoscato, A., Maciejewska-Franczak, M., Abdelsalem, A., Dhir, R., Shin, D.M., Donnenberg, V.S., Whiteside, T.L. and DeLeo, A.B.: *Cancer Res.*, 67, 10538–10545 (2007)
- 17) Norde, W.J., Overes, I.M., Maas, F., Fredrix, H., Vos, J.C., Kester, M.G., van, der, Voort, R., Jedema, I., Falkenburg, J.H., Schattenberg, A.V., de, Witte, T.M. and Dolstra, H.: *Blood*, 113, 2312–2323 (2009)
- 18) Schmitz, M., Temme, A., Senner, V., Ebner, R., Schwind, S., Stevanovic, S., Wehner, R., Schackert, G., Schackert, H.K., Fussel, M., Bachmann, M., Rieber, E.P. and Weigle, B.: *Br. J. Cancer*, 96, 1293–1301 (2007)
- 19) Steele, J.C., Torr, E.E., Noakes, K.L., Kalk, E., Moss, P.A., Reynolds, G.M., Hubscher, S.G., van, Lohuizen, M., Adams, D.H. and Young, L.S.: *Br. J. Cancer*, 95, 1202–1211 (2006)
- 20) Hirohashi, Y., Torigoe, T., Maeda, A., Nabeta, Y., Kamiguchi, K., Sato, T., Yoda, J., Ikeda, H., Hirata, K., Yamanaka, N. and Sato, N.: *Clin. Cancer Res.*, 8, 1731–1739 (2002)
- 21) Ochi, T., Fujiwara, H., Suemori, K., Azuma, T., Yakushijin, Y., Hato, T., Kuzushima, K. and Yasukawa, M.: *Blood*, 113, 66–74 (2009)
- 22) Tajima, K., Demachi, A., Ito, Y., Nishida, K., Akatsuka, Y., Tsujimura, K., Kuwano, H., Mitsudomi, T., Takahashi, T. and Kuzushima, K.: *Tissue Antigens*, 64, 650–659 (2004)
- 23) Chan, K.S., Espinosa, I., Chao, M., Wong, D., Ailles, L., Diehn, M., Gill, H., Presti, J., Jr., Chang, H.Y., van, de, Rijn, M., Shortliffe, L. and Weissman, I.L.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 14016–14021 (2009)