

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25年5月17日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22300331

研究課題名（和文）宿主対癌幹細胞反応に基づく Protumor/Antitumor 免疫制御機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of protumor/antitumor immune regulation mechanisms based on host versus cancer stem cell responses

研究代表者

西村 孝司 (NISHIMURA TAKASHI)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

研究者番号：30143001

研究成果の概要（和文）：本研究において癌微小環境における腫瘍形成の促進に寄与する protumor 免疫制御機構の解明を遂行した。その結果、腫瘍内環境による IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の分化、活性化機構を見いだすとともに、IL-17 が血管新生を介して腫瘍増殖を促進することを明らかにした。また CD133 陽性癌幹細胞は TGF- β の産生を介して Treg を誘導し、抗腫瘍 CTL による免疫監視機構を抑制することで高い造腫瘍能を示すことを明らかとした。今後、癌幹細胞を介した免疫抑制機構の排除により、protumor 免疫環境を打破することで、Th1 免疫導入による antitumor 免疫応答を促し、より効果的な癌治療法、再発予防の確立が期待される。

研究成果の概要（英文）：In the present research, we investigated the mechanisms of protumor immune regulation in tumor microenvironment. As a result, we found that $\gamma\delta$ T cells were predominant IL-17-producing cells in tumor-bearing host, which promoted tumorigenesis through the angiogenesis. In addition, we demonstrated that the tumor-initiating capacity of CD133⁺ cells was blocked by depleting Treg, which were induced in TGF- β -dependent manner, suggesting that CD133⁺ cancer initiating cells suppress CTL-mediated immunosurveillance. In the near future, overcoming the protumor immunity caused by cancer stem cells, which induces effective tumor-antigen specific Th1 cells, would be a promising strategy for cancer immunotherapy and prevention of recurrence.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2011年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2012年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	13,100,000	3,930,000	17,030,000

研究分野：総合生物

科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍治療学

キーワード：癌幹細胞、IL-17、腫瘍内微小環境、CD133、TGF- β

1. 研究開始当初の背景

癌細胞には宿主免疫監視機構によって認識される癌抗原が存在し、癌特異的 CTL によって拒絶されることが 1990 年代に Boon 博士らによって証明された。我々もこれまで癌特異的な Th1 免疫の活性化によって癌特異的な

抗腫瘍免疫が誘導され、癌を拒絶できることをマウス動物実験モデルで実証してきた。しかし、発癌剤等によって誘発された癌幹細胞は宿主に存在する antitumor 免疫応答を逃避して増殖、腫瘍形成、転移をして宿主を死に至らしめる。「なぜ宿主対癌幹細胞免疫が存

在するにも関わらず癌幹細胞は増殖できるのか？」この質問に対する科学的解答を出すことができれば再発阻止をも可能にする癌免疫治療の開発は不可能である。そのためには、発癌微小環境に混在する宿主対癌幹細胞 Protumor/Antitumor 免疫応答の制御機構を明らかにしなければならない。これまで、世界中で発癌過程における宿主 antitumor 免疫応答については多くの研究がなされてきているが、発癌初期における宿主対癌幹細胞 protumor 免疫応答に関する研究は非常に少ない。

これまでに癌幹細胞は抗癌剤、放射線に耐性であることが証明されており、癌幹細胞を標的とした癌免疫療法は非常に有効であると考えられる。上述の癌幹細胞を取り巻く protumor 免疫応答機序の同定結果をふまえ、protumor 免疫応答制御、および申請者が提唱する Th1 免疫主導癌細胞/ワクチン療法を融合した次世代型癌免疫療法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

発癌微小環境では、癌の根幹を成す癌幹細胞の増殖を促す protumor 免疫応答と、癌幹細胞を拒絶する antitumor 免疫応答が同時に存在する。この Protumor/Antitumor 免疫のバランスによって癌が発生するか拒絶されるかが決定されると考えられるが、その詳細は未だ究明されていない。そこで本研究においては、①宿主免疫応答が存在する生体内における癌幹細胞の性状を明確にした上で、②発癌過程において癌幹細胞の増殖を促進する宿主対癌幹細胞 protumor 免疫制御機構の解明、③癌幹細胞が転移能を有した非癌幹細胞に分化する機構の解明に関する研究を行う。また、④放射線療法や化学療法に耐性な癌幹細胞を標的とした新規免疫療法を確立するために、癌幹細胞に発現する癌抗原機能分子の同定や抗体の作製を行う。本研究によって、宿主対癌幹細胞 protumor/antitumor 免疫制御機構が明らかにし、癌の再発をも阻止できる画期的癌免疫治療の開発を目指す。

3. 研究の方法

発癌微小環境における宿主 protumor 免疫制御機構とそれに伴う癌幹細胞の維持、増殖、分化制御機構に至る生理的環境下における一連の発癌現象を解明するため、マウス生体内評価を主軸とした研究を展開する。申請者が確立した発癌マウスモデルを用い、宿主免疫応答を反映した癌幹細胞動態を解明する。また、治療標的となる癌幹細胞分化を制御す

る機能性分子の同定、機能性抗体の作出、あるいは癌幹細胞特異的癌抗原分子の同定を行う。上記、癌幹細胞の機能性/特異抗原、protumor 免疫制御技術による治療効果を癌治療モデルにて評価することによって、真に効果的な革新的癌免疫療法を確立する。

そこで、まずはじめに免疫不全マウス、野生型(WT)マウスに癌幹細胞、非癌幹細胞を皮内接種した後の、腫瘍組織像、炎症細胞浸潤、血管新生を組織学的に検討する。また、腫瘍内環境におけるサイトカインプロファイルを検出し、癌幹細胞による免疫微小環境形成の制御について解明する。さらに、幹細胞としての特性を規定する機能的分子を指標に癌細胞の幹細胞性を評価し、これらの分子の発現を蛍光レポーター遺伝子導入、フローサイトメトリー等を用いて検出することで生理的環境下における癌幹細胞の維持、増殖、分化を明確にする。

引き続き、発癌初期の慢性炎症局所、ならびに腫瘍組織内における IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の腫瘍増殖促進機構の解明を行う。担癌モデルマウスへの IL-17 産生誘導因子に対する阻害抗体の投与実験、ならびに組換えサイトカインを用いた試験管内培養系によって腫瘍内微小環境下における液性因子の関与を解析する。また、 $\gamma\delta$ TCR や副刺激分子の阻害試験によって細胞間相互作用についても解析を加え、分子レベル、細胞レベルの多面的な解析を行う。次いで、IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞による protumor 機構について、野生型マウス、IL-17KO マウスを用いて担癌マウスを作製し、抗腫瘍免疫の活性化を指標とした免疫学的解析に加えて、組織学的解析や分子生物学的解析を行う。さらに、腫瘍組織内から $\gamma\delta$ T 細胞を単離し、免疫抑制能、細胞傷害活性を評価し、担癌マウスモデルへの移入実験によって生体内における腫瘍形成への関与についても明らかにする。IL-17KO マウス、あるいは抗 $\gamma\delta$ TCR 抗体を用いた発癌モデルマウスにおいて、発癌率を指標に IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の発癌への関与を証明する。また、WT、IL-17KO マウスにおける慢性炎症部位の上皮組織の肥厚、炎症性細胞の浸潤、血管新生等の組織学検討、炎症関連遺伝子の発現差異の網羅的解析を通し、IL-17 による protumor 免疫制御機構を詳細に明らかにする。IL-17 の標的となる炎症関連遺伝子の同定ができた場合、過剰発現、ノックダウン実験によって腫瘍形成機能の証明を行う。

次に、癌幹細胞が担癌生体の Treg を中心とした強固な免疫抑制機構 (protumor 免疫応答)に寄与している可能性を実証する。癌

幹細胞、および非癌幹細胞の皮内接種によって各種担癌マウスを作製し、腫瘍組織内、癌所属リンパ節における Treg の出現率について Foxp3 を指標にフローサイトメトリーにて検討する。また、癌幹細胞における TGF- β 活性化能の影響について、抗 TGF- β 抗体、TGF- β シグナル阻害剤によって解析を行う。次いで、活性型 TGF- β への変換に関与する分子の発現を網羅的に解析し、癌幹細胞における TGF- β 活性化能を規定する分子の同定を行う。同定した分子について、過剰発現、ノックダウン実験系によって生体内での機構を解明し、癌幹細胞による protumor 免疫抑制の分子メカニズムを明らかにする。

また、「癌幹細胞は自ら産生する TGF- β によって分化し、癌細胞の浸潤、転移に寄与する」という作業仮説を実証する。具体的には、組換え TGF- β 添加による癌幹細胞の分化促進、および抗 TGF- β 抗体、阻害剤、shRNA などによる癌幹細胞の分化抑制を検討する。次いで、分化した非癌幹細胞の細胞浸潤能、転移能について *in vitro*、*in vivo* 両方の実験系にて検討する。免疫不全マウス、野生型マウスの担癌マウスモデルや、抗 CD8 抗体、Treg 除去抗体の投与による腫瘍形成率を検討し、非癌幹細胞の免疫感受性の原因となる免疫担当細胞を明らかにする。最終的に生理的な protumor 免疫環境における TGF- β や同定した新規分子による癌幹細胞分化制御機構を解明する。

癌幹細胞を標的とするため、癌幹細胞に対するモノクローナル抗体の作成、DNA アレイによって癌幹細胞特異的抗原の同定を行う。治療効果の評価系として、Th1 細胞治療、CpG-ODN によるワクチン治療モデルを用いて抗腫瘍効果を検討する。また、放射線治療や抗癌剤治療と、癌幹細胞標的治療の併用効果を検討する。特に、抗癌剤、放射線治療治療後に残存した癌細胞、あるいは再発腫瘍における癌幹細胞の存在率を検討し、癌幹細胞標的治療の効果を明確にする。さらに、非癌幹細胞の免疫感受性機構、癌幹細胞の分化制御抗体を開発し、癌幹細胞の分化促進と免疫療法による併用治療についても検討を加える。上記の治療系において、より抗腫瘍効果の高い免疫療法の確立を行い、癌幹細胞を標的とした antitumor 免疫応答の誘導機序を解明する。

4. 研究成果

本申請者らは、2010 年度、癌微小環境において腫瘍形成の促進に寄与する protumor 免

疫制御機構の解明に関する研究を遂行した。IL-17 ノックアウトマウスを用い、IL-17 が血管新生を介して腫瘍増殖を促進することを見いだした。腫瘍内浸潤リンパ球の詳細な解析より、腫瘍組織内では、主に $\gamma\delta$ T 細胞によって IL-17 が産生されており、癌所属リンパ節や脾臓では IL-17 産生は変化しないことから腫瘍内環境による IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の分化、活性化が示唆された。また、皮膚がんの解析より、皮膚常在性 $\gamma\delta$ T 細胞ではなく、浸潤、集積する $\gamma\delta$ T 細胞が IL-17 を産生することが確認された。腫瘍内微小環境において、特に TGF- β 、IL-6、IL-23 が IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の分化、活性化を担うこと、腫瘍内浸潤 $\gamma\delta$ T 細胞は $\gamma\delta$ TCR による抗原認識、NKG2D を介した副刺激によって IL-17 を産生することを明らかとした。腫瘍内浸潤 $\gamma\delta$ T 細胞は細胞傷害活性を失っており、IL-17 産生を介して腫瘍増殖を促進する protumor T 細胞として機能していることを明らかとした。

癌の根源を成す癌幹細胞による腫瘍内微小環境形成を検討するため、我々が樹立した皮膚扁平上皮癌細胞株より癌幹細胞マーカーとして知られる CD133 陽性細胞と陰性細胞を単離し、その性状解析を行った。CD133 陽性、CD133 陰性癌細胞を野生型マウスに皮内接種したところ、CD133 陽性癌細胞の方が、腫瘍形成能が高く癌幹細胞を含む細胞群であることを確認した。さらに、Mv11u 細胞を用いた TGF- β のバイオアッセイ法によって、CD133 陽性癌細胞が高度に活性型 TGF- β を産生していることも見いだした。このような性質は複数の扁平上皮癌細胞株で確認されたことから、CD133 陽性癌細胞の TGF- β 産生能を規定する分子、腫瘍形成能への関与とその機構解明が必要と考えた。

2011 年度においては、発癌過程の炎症局所におけるサイトカイン発現パターンを遺伝子発現解析によって検討した。その結果、メチルコラントレン接種 30 日後においても、IL-17 や IL-1 β 、IL-6、TNF- α などの炎症サイトカインの発現が確認されたことから、慢性的な炎症応答が発癌の引き金となることが示唆された。そこで、IL-17 の発癌への関与を検討するため、野生型 (WT) マウスと IL-17KO マウスへメチルコラントレンを接種し、発癌率を比較したところ、IL-17KO マウスで WT マウスに比較し、癌の発生が有意に遅延し、扁平上皮癌の発生率が低下することが明らかとなった。したがって、 $\gamma\delta$ T 細胞から産生される IL-17 は発癌の促進に寄与していることが示された。

また、我々が樹立したマウス皮膚扁平上皮

癌細胞株において、癌幹細胞の性質を精査するため、幹細胞としての特性を規定する機能的分子 (ALDH、Oct4、Nanog) を指標に癌細胞の幹細胞性を評価した。遺伝子発現解析の結果、ヒト癌細胞において癌幹細胞マーカーとして報告のある Oct4 遺伝子の発現が CD133+ 細胞で高いことが確認されたことから、Oct4 を介して自己複製能などの幹細胞としての性質を保持している可能性が示唆された。さらに、CD133 陽性癌幹細胞における高い TGF- β 産生能に着目し、癌幹細胞、および非癌幹細胞の皮内接種によって各種担癌マウスを作製し、腫瘍組織内、癌所属リンパ節における Treg の出現率について Foxp3 を指標にフローサイトメトリーにて検討したところ、CD133 陽性癌幹細胞を接種したマウスにおいて、Treg が有意に増加していることを見いだした。

前述の通り、これまで我々が樹立した扁平上皮癌細胞株において、CD133 陽性癌幹細胞が TGF- β を抗産生し、担癌生体内において Treg を効果的に誘導することを明らかにしてきた。そこで、2012 年度において、癌幹細胞の免疫逃避機構に関する詳細な検討を担癌マウスモデルを用いて実施した。まず、CD133 陽性癌幹細胞の Treg 誘導機序を検討するため、CD133 陽性癌幹細胞の担癌マウスへ抗 TGF- β 抗体を投与し、Foxp3 の発現を指標に Treg の割合を評価した。CD133 陽性癌幹細胞の担癌マウスでは、CD133-非癌幹細胞の担癌マウスと比較し、より多くの Treg が誘導されたが、この Treg の増加は抗 TGF- β 抗体によって著しく抑制された。また、抗 TGF- β 抗体の投与によって造腫瘍能の低下も認められた。そこで、CD133 陽性癌幹細胞が TGF- β を介した Treg の誘導によって抗腫瘍免疫から逃避している可能性を検証するため、Treg を特異的に除去する抗 FR4 抗体を CD133 陽性癌幹細胞の担癌マウスへ投与した。その結果、Treg の除去によって CD133 陽性癌幹細胞の造腫瘍能が低下し、この効果は抗 CD8 抗体による CTL の除去によって阻害された。すなわち、CD133 陽性癌幹細胞は TGF- β の産生を介して Treg を誘導し、抗腫瘍 CTL の誘導、機能を抑制することで高い造腫瘍能を示すことを明らかとした。

また、生体内における癌幹細胞の維持、増殖に関わる炎症応答について、WT マウスと IL-17KO マウスにおける炎症性サイトカイン発現を比較した結果、WT マウスに比べて IL-17KO マウスにおいて、IL-1 β や IL-6 などの炎症性サイトカインの発現が有意に減少することを明らかとした。

本研究成果により、今後、癌幹細胞特異癌抗原ワクチンの構築を実施するとともに、癌幹細胞の分化誘導機能の制御や癌幹細胞による免疫抑制機構の排除、さらに EMT 阻害による癌転移の抑制により癌幹細胞の protumor 免疫環境を打破することで、Th1 免疫導入による antitumor 免疫応答を促し、より効果的な癌治療法、再発予防の確立が期待される。

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 24 件)

1. Watanabe K, Toji S, Ohtake J, Nakano K, Satoh T, Kitamura H, Nishimura T. Establishment of a stable T lymphoma cell line transduced with HLA-A*24:02-restricted WT1-specific TCR genes and its application to antigen-specific immunomonitoring. Biomed Res. 査読有 2013 Feb;34(1):41-50. <http://dx.doi.org/10.2220/biomedres.34.41>
2. Narita Y, Kitamura H, Wakita D, Sumida K, Masuko K, Terada S, Nakano K, Nishimura T. The key role of IL-6-arginase cascade for inducing dendritic cell-dependent CD4(+) T cell dysfunction in tumor-bearing mice. J Immunol. 査読有 2013 Jan 15;190(2):812-20. doi: 10.4049/jimmunol.1103797.
3. 大竹淳矢、増子和尚、角田健太郎、富樫裕二、北村秀光、西村孝司 革新的がんワクチン、H/K-HELP の開発 ショートペプチドからヘルパー/キラーロングペプチドへの移行 医学のあゆみ 査読無 2013年1月 244:767-778
4. 池田詩子、西村孝司 活性型ビタミンD3によるTh17細胞の分化増殖制御作用臨床免疫・アレルギー科 査読無 2013年1月 59(1):44-55
5. 西村孝司 ヘルパーT細胞を軸とした癌免疫応答の制御 基盤研究から次世代癌ワクチン、H/K-HELPの発見まで 日本臨床免疫学会会誌 査読無 2012年10月 35(5):412-423
6. 西村孝司 1枚の写真館 一滴のIL-2が導いてくれたセレンディピティー 免疫抑制癌逃避機構を克服するヘルパーT細胞を軸とした癌ワクチン・細胞治療 細胞工学 査読無 2012年6月 31(7):739
7. 西村孝司、脇田大功、富樫裕二、北村秀光 革新的次世代癌ワクチン ,helper/killer-hybrid epitope long peptide(H/K-HELP)の開発 基盤研究から

- 臨床研究、そしてまた基盤研究へ臨床免疫・アレルギー科 査読無 2012年5月 57(5):543-555
8. Koizumi S, Masuko K, Wakita D, Tanaka S, Mitamura R, Kato Y, Tabata H, Nakahara M, Kitamura H, Nishimura T. Extracts of Larix Leptolepis effectively augments the generation of tumor antigen-specific cytotoxic T lymphocytes via activation of dendritic cells in TLR-2 and TLR-4-dependent manner. *Cell Immunol.* 査読有 2012 Mar-Apr;276(1-2):153-61. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.05.002.
 9. Satoh T, Tajima M, Wakita D, Kitamura H, Nishimura T. The development of IL-17/IFN- γ -double producing CTLs from Tc17 cells is driven by epigenetic suppression of Socs3 gene promoter. *Eur J Immunol.* 査読有 2012 Sep;42(9):2329-42. doi: 10.1002/eji.201142240.
 10. Sumida K, Wakita D, Narita Y, Masuko K, Terada S, Watanabe K, Satoh T, Kitamura H, Nishimura T. Anti-IL-6 receptor mAb eliminates myeloid-derived suppressor cells and inhibits tumor growth by enhancing T-cell responses. *Eur J Immunol.* 査読有 2012 Aug;42(8):2060-72. doi: 10.1002/eji.201142335.
 11. Kitamura H, Kobayashi M, Wakita D, Nishimura T. Neuropeptide signaling activates dendritic cell-mediated type 1 immune responses through neurokinin-2 receptor. *J Immunol.* 査読有 2012 May 1;188(9):4200-8. doi: 10.4049/jimmunol.1102521.
 12. Takahashi N, Ohkuri T, Homma S, Ohtake J, Wakita D, Togashi Y, Kitamura H, Todo S, Nishimura T. First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Sci.* 査読有 2012 Jan;103(1):150-3. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02106.x.
 13. Kobayashi M, Ashino S, Shiohama Y, Wakita D, Kitamura H, Nishimura T. IFN- γ elevates airway hyper-responsiveness via up-regulation of neurokinin A/neurokinin-2 receptor signaling in a severe asthma model. *Eur J Immunol.* 査読有 2012 Feb;42(2):393-402. doi: 10.1002/eji.201141845.
 14. Tajima M, Wakita D, Satoh T, Kitamura H, Nishimura T. IL-17/IFN- γ double producing CD8+ T (Tc17/IFN- γ) cells: a novel cytotoxic T-cell subset converted from Tc17 cells by IL-12. *Int Immunol.* 査読有 2011 Dec;23(12):751-9. doi: 10.1093/intimm/dxr086.
 15. 西村孝司, 脇田大功, 富樫裕二、北村秀光 がん特異的な細胞治療の現状カレントセラピー 査読無 2011年12月29(12):61-66
 16. 西村孝司 がん特異的免疫治療の進歩と細胞治療の問題点 腫瘍内科 査読無 2011年11月 8(5):470-477
 17. 西村孝司, 脇田大功 腫瘍微小環境由来 TGF- β によって誘導される腫瘍増殖促進免疫制御細胞群の性状とその克服によるがん免疫治療 臨床免疫・アレルギー科 査読無 2011年7月 56(1): 7-17
 18. Noguchi D, Wakita D, Ohkuri T, Tajima M, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. Blockade of IL-6-signaling inhibits the pathogenesis of CD4+ T cell-mediated lethal graft-versus-host reaction against minor histocompatibility antigen. *Immunol Lett.* 査読有 2011 May;136(2):146-55. doi: 10.1016/j.imlet.2011.01.004.
 19. Tanaka S, Koizumi S, Masuko K, Makiuchi N, Aoyagi Y, Quivy E, Mitamura R, Kano T, Ohkuri T, Wakita D, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. Toll-like receptor-dependent IL-12 production by dendritic cells is required for activation of natural killer cell-mediated Type-1 immunity induced by Chrysanthemum coronarium L. *Int Immunopharmacol.* 査読有 2011 Feb;11(2):226-32. doi: 10.1016/j.intimp.2010.11.026.
 20. Tanaka S, Koizumi S, Makiuchi N, Aoyagi Y, Quivy E, Mitamura R, Kano T, Wakita D, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. The extract of Japanese soybean, Kurosengoku activates the production of IL-12 and IFN- γ by DC or NK1.1(+) cells in a TLR4- and TLR2-dependent manner. *Cell Immunol.* 査読有 2011;266(2):135-42. doi: 10.1016/j.cellimm.2010.09.009.
 21. 西村孝司, 小林稔、脇田大功, 北村秀光、芦野滋 Th17細胞による気道過敏反応増強とその機序Th1/Th細胞依存的気道炎症との異同 臨床免疫・アレルギー科 査読無 2010年12月 54(6):631-638
 22. 西村孝司, 脇田大功, 大栗敬幸、富樫裕二、北村秀光 巷間で行われるリンパ球移入療法の問題点月刊 Mebio 査読無 2010年12月 27(12):124-133
 23. Ikeda U, Wakita D, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Iwakura Y, Nishimura T. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells. *Immunol Lett.* 査読有 2010 Nov 30;134(1):7-16. doi: 10.1016/j.imlet.2010.07.002.

24. Wakita D, Sumida K, Iwakura Y, Nishikawa H, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. Tumor-infiltrating IL-17-producing gammadelta T cells support the progression of tumor by promoting angiogenesis. Eur J Immunol. 査読有 2010 Jul;40(7):1927-37. doi: 10.1002/eji.200940157.

〔学会発表〕（計 13 件）

1. 西村孝司「革新的次世代がんワクチン、Helper/killer-hybrid epitope long peptide(H/K-HELP)の開発」第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 09 月 21 日 札幌市教育文化会館 (札幌市)
2. 西村孝司「革新的がんワクチンとしての Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)」第 16 回日本がん免疫学会総会 2012 年 07 月 26 日 北海道大学学術交流会館(札幌市)
3. 西村孝司「Helper/killer hybrid epitope long peptide(H/K-HELP) as a novel tool for cancer vaccine therapy」第 2 回アジア細胞治療学会 2011 年 10 月 17-20 日 フェニックス・シーガイア・リゾート (宮崎市)
4. 西村孝司「A novel cancer vaccine therapy using helper/killer hybrid epitope long peptide(H/K-HELP) to cure human cancer」第 70 回日本癌学会学術総会 2011 年 10 月 3-5 日 名古屋国際会議場 (名古屋市)
5. 西村孝司「ヘルパーT細胞を軸とした癌免疫応答の制御 -基盤研究から次世代癌ワクチン、H/K-HELPの発見まで-」第 39 回日本臨床免疫学会総会 2011 年 9 月 15-17 日 京王プラザホテル (東京)
6. 西村孝司「次世代癌ワクチン、helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)の第一相臨床研究: Th1 免疫の誘導と抗腫瘍効果の検証」第 15 回日本がん免疫学会総会 2011 年 6 月 30 日 千里ライフサイエンスセンター (豊中市)
7. 西村孝司「がん抗原ロングペプチドを用いた H/K-HELP がんワクチン治療: 安全性と Th1 依存的抗腫瘍効果の検証」平成 23 年度北海道癌談話会 2011 年 6 月 25 日 アキュ札幌 (札幌市)
8. 西村孝司「次世代癌ワクチン、H/K-HELP の第一相臨床研究: Th1 免疫の誘導と抗腫瘍効果の検証」第 32 回癌免疫外科研究会 2011 年 5 月 19 日 和歌山マリーナシティ (和歌山)
9. 西村孝司「A novel cancer vaccine therapy using helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP): Introduction of Th1

help to cure human cancer」102th AACR Annual Meeting 2011 年 4 月 2-6 日 Orange Country Convention Center (USA)

10. 西村孝司「がんの免疫逃避機構克服を目指した Th1 細胞治療の開発～基盤的がん免疫研究から臨床研究への応用まで～」第 69 回日本癌学会学術総会 2010 年 9 月 23 日 大阪国際会議場 (大阪市)
11. 西村孝司「Overcoming immunosuppressive tumor-escape mechanisms by Th1 cell therapy -From basic to clinical study-」14th International Congress of Immunology 2010 年 8 月 27 日 神戸ポートピアホテル (神戸市)
12. 西村孝司「ヘルパーT細胞を軸とした革新的がん免疫治療の開発: 癌免疫逃避の基盤研究から Th1 細胞治療の臨床研究まで」第 14 回日本がん免疫学会総会 2010 年 7 月 22 日 KKRホテル熊本 (熊本市)
13. 西村孝司「Overcoming the immunosuppressive tumor-escape by Th1-dominant crosstalk between innate and acquired immunity: From basic to clinical study」自然免疫の最前線 ミニシンポジウム 2010 年 7 月 2 日 北海道大学 (札幌市)

〔図書〕（計 1 件）

西村孝司、脇田大功、大栗敬幸、北村秀光 シーエムシー出版 がん免疫療法-実用化へのチャレンジ「ヘルパーT細胞を軸とした抗腫瘍免疫の制御: 基盤研究から臨床応用まで」2010 年 9 月 13 頁 (116-128 頁)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村 孝司 (NISHIMURA TAKASHI)
北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授
研究者番号: 30143001

(2) 研究分担者

北村 秀光 (KITAMURA HIDEMITSU)
北海道大学・遺伝子病制御研究所・准教授
研究者番号: 40360531

脇田 大功 (WAKITA DAIKO)
北海道大学・遺伝子病制御研究所・助教
研究者番号: 30555404