

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04294

研究課題名(和文) 最小単位オミクス総合解析による乳がん組織多様性の解明

研究課題名(英文) Elucidation of breast cancer tissue diversity by integration analysis of minimum unit omics

研究代表者

後藤 典子 (Gotoh, Noriko)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：10251448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：がん組織は非常に不均一であるため、細胞群を1細胞に分離して解析することが重要である。本研究では乳がん臨床検体からがん幹細胞を高密度に濃縮できる申請者独自の手法と、転写産物を正確に網羅的に解析する最新の技術を用いて、がん幹細胞から分化がん細胞へ至るヒエラルキーの解明を目指した。その結果、分化がん細胞集団に比較し、がん幹細胞集団は、遺伝子発現パターンのばたつきが大きく、がん幹細胞から前駆細胞へ至って遺伝子発現が大きくかわるヒエラルキーの存在が示唆された。その中から、鍵分子候補を同定し、qPCRで発現確認し、がん幹細胞の維持とヒエラルキーの形成に重要な役割を果たすことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Cancer tissues are composed of very heterogenous cell populations, including cancer stem cells, progenitor cancer cells and differentiated cancer cells. It is thus important to clarify the characteristics of each cell type at single cell levels. The aim of this study to clarify the molecular mechanisms how cancer stem cells are maintained in the cancer stem cell niche by analyzing transcriptome at single cell levels. We have clarified the semaphorin-neuropilin (NP) signal plays critical roles for breast cancer stem cells. We sorted NP-positive and control NP-negative cell population derived from breast cancer patient samples and analyzed transcriptome at single cell levels by using the cutting-edge technologies. We found that NP-positive cell population show strong variance in mRNA expression patterns than NP-negative cell population. These findings suggest that NP-positive cells are composed of more heterogenous cell populations with clear hierarchy than NP-negative cells.

研究分野：分子病態学

キーワード：Single cell cancer stem cells breast cancer, semaphoring, neuropilin

1. 研究開始当初の背景

現代の日本人の死因の第一位はがんであり、がんの克服は差し迫った課題である。特に、乳がんは、欧米のみならず日本でも罹患数がふえており、大きな問題になっている。近年、「がん幹細胞」ががん根絶の真の治療標的として、世界的なトピックスとなっている(*Nat. Cell Biol.*, 15, p338, 2013; *Lancet Oncol.*, 13, e43, 2012)。従来、がん組織は、増殖能力の異常に亢進したがん細胞が、モノクローナルに増殖した結果で上がった病的な組織であると信じられていた。一方、近年の幹細胞生物学の発展により、乳腺を始めとする正常組織は、ごく少数の組織幹細胞を頂点としたヒエラルキーを持った細胞集団から構成されることが明らかになってきた。その中では、組織幹細胞が自己複製しつつ分化し、その娘細胞である前駆細胞やさらに分化した娘細胞が増殖と分化を繰り返している。「がん幹細胞説」の考え方に従えば、がん組織も、この正常組織のもつ性質を継承しており、ヒエラルキーの頂点にある親玉がん幹細胞と、そこから派生するがん前駆細胞、さらに分化したがん細胞少数のがん幹細胞を頂点としたヒエラルキーを持った細胞集団が、がん組織を形作っていることになる。

世界中でこのがん幹細胞説の検証が行われ、今では、がん幹細胞はがんの本態として信じられつつある。がん幹細胞こそが、がん根絶の治療標的であるため、世界中でがん幹細胞の同定を目的とし、様々な表面マーカーの探索を始めとする研究が行われてきた。しかし、報告されている表面マーカーのどれを使っても、がん幹細胞は濃縮するにとどまり、純化できたという報告はない。しかも、ごく最近、分化したがん細胞が、先祖帰りしてがん幹細胞化したり、その逆もおこるということもわかってきて、がん組織を構成するがん細胞の強い「可塑性」もわかってきた(*Nature*, 501, p328, 2013)。このように、がん組織は非常に不均一な細胞集団であり、がんの進展とともに個々のがん細胞の性質も大きく変化しうる。

このがん組織の高度な不均一性の分子機構を解くには、1細胞という最小単位で解析することが重要である。ここ数年で、1細胞に分離した細胞中の転写産物を網羅的に測定するための技術開発が進んでいる。分担研究者の岡本は、いち早くこの技術の導入を図り、がん組織の解析に役立てている。海外共同研究者の Nilsson は、組織切片上で、網羅的に転写産物を測定する技術(in situ RNA シーケンス)を世界に先駆けて開発し、報告している(*Nat Methods*, 10, p857, 2013)。このような背景のもと、技術基盤が整備されつつある。しかし、論文としての報告は、まだ世界的にも見当たらない。

2. 研究の目的

乳がん臨床検体からがん幹細胞を高密度に濃縮できる独創的な手法を用いて、細胞群を1細胞に分離し、1細胞内に発現する転写産

物を網羅的に定量測定する。また、同じ症例由来の乳がん PDX のがん組織切片上、1細胞にできるだけ近い最小単位内に発現する転写産物を、in situ RNA シーケンス法を用いて、網羅的に定量測定する。

新規バイオインフォマティクスを用いた統合解析により、ヒエラルキーの頂点にある親玉がん幹細胞とがん前駆細胞、さらに分化したがん細胞へと派生する細胞系譜を、がん組織切片内の位置情報とともに明らかにし、がん組織の不均一性の本態を分子レベルで解明する。さらに、がん幹細胞維持と不均一性の鍵となる分子を同定する。

これら鍵分子について、がん幹細胞の真のマーカーとなりうるか検討するとともに、詳細な機能解析を行って、がん根治の分子標的となりうるか等の評価を様々な角度から行う。

3. 研究の方法

1. 乳がん臨床検体由来スフィア培養細胞を用いた、がん幹細胞高密度濃縮分画の網羅的遺伝子発現解析

乳がんの中でも、トリプルネガティブタイプ(エストロゲン受容体陰性、プロゲステロン受容体陰性、HER2 陰性)は、手術後の再発率が高く、抗がん剤治療に対する反応性も鈍く、予後が悪い(*Ann Oncol*, 24, p2206, 2013)。再発を抑え、抗がん剤の治療効果を改善するには、ヒエラルキーのトップにいるがん幹細胞を死滅させられる分子標的を同定する必要がある。

スフィア培養と PDX 両方がそろっている検体を3例用いる(既に収集済み)。スフィア培養させたのち IGF1R 及び CD24CD44 でソーティングを行い、IGFR1^{high}CD24^{low}CD44^{high}(がん幹細胞高密度濃縮群)、IGRR1^{low} CD24^{high}CD44^{low}に分離する。それぞれの細胞群から RNA を取り出し、1細胞の微量 RNA シーケンスを行う。得られた遺伝子発現情報を用いて、がん幹細胞高密度濃縮群の細胞内で活性化しているパスウェイもしくはコントロール群の細胞内でより活性化しているパスウェイを明らかにする。

2. 乳がんの PDX 由来がん組織切片を用いた、最小単位 in situ RNA シーケンスによる48個の鍵分子候補の遺伝子発現の定量測定と、そのデータを基盤にした統合解析 海外共同研究者: Nilsson、ストックホルム大学

がん組織凍結切片の連続切片を用いて、In situ RNA シーケンスを行う(*Nat Methods*, 10, p857, 2013)。この論文の責任著者である Nilsson も海外共同研究者として、本プロジェクトに積極的に参画し、最小単位として、1細胞の解像度を得る事を目指し、本手法の改善を試みる。遺伝子発現情報と、いくつかの蛋白発現、病理形態の情報も組み合わせ、解析する。すべてのデータを統合させ、組織切片上で、ヒエラルキーの頂点のがん幹細胞から、がん前

駆細胞、そしてより下層のがん細胞へと分化していく過程の細胞系譜を視覚化する。

3. 乳がん臨床検体スフィア培養ならびに PDX 可能な細胞の収集臨床検体の供与：

研究協力者：多田敬一郎[東京大学医学部 附属病院・乳腺内分泌外科・准教授]

井口雅史[金沢大学附属病院・乳腺外科・助教]

手術日に病院から 2 時間以内の研究室（東京大学医科学研究所・分子療法分野もしくは金沢大学・がん進展制御研究所）へ新鮮臨床検体を氷冷状態で運搬する。東大病院からは、医科研へ搬送、金大病院からは金沢がん研へ搬送し、一旦接着培養させたのち、スフィア培養を行う。残った組織は-80 度で凍結保存し、後日、免疫不全マウスに移植して PDX を作製する。すでに、トリプルネガティブタイプ含め、他のサブタイプの乳がんのカタログ化が進んでいる。検体の収集、保管について、東條との連携のもとに行う。鍵分子の機能評価のため、収集を続ける。ルミナルタイプ A、ルミナルタイプ B、HER2 陽性、トリプルネガティブタイプ各々 30 検体ずつを目指す。

4. 研究成果

(1) 申請者が収集している PDX 由来がん細胞をスフェロイド培養、もしくは分化した細胞がふえやすい血清を入れた条件で接着培養して、ゲノム DNA を抽出し、エクソームシーケンスを行った。その結果、スフェロイド培養細胞と、接着培養した細胞内から、それぞれに~200 に及ぶ異なる種類の遺伝子変異が検出された。例えば、スフェロイド培養細胞内には、薬剤抵抗性に関わる遺伝子に変異が認められ、接着培養した細胞内には細胞周期に関わる遺伝子に変異が見られた(後藤、鈴木、未発表)。このように、PDX 由来がん細胞集団には、がん患者体内のがん組織に存在したと考えられる遺伝子変異の intratumoral heterogeneity が保たれていることが確認された。

(2) 本研究開始後、新たな乳がん幹細胞マーカーとして Neuropilin1 (NP1) を見出した。NP1 は非常にがん幹細胞特異的であり、申請時に計画していた IGF1R, CD24, CD44 の三つに対する抗体を用いて分画するよりも、簡便にがん幹細胞を濃縮できることがわかった。

NP1 は、元々神経軸索発因子であることがよく知られている、セマフォリンをリガンドとする受容体であり、セマフォリンが NP1 に結合すると、細胞内シグナル伝達分子の MICAL3 が活性化、CRMP2 と複合体を形成する。その後、CRMP2 は Numb と結合することにより、がん幹細胞の対称性分裂を引き起こすことが明らかになった(特許出願)。

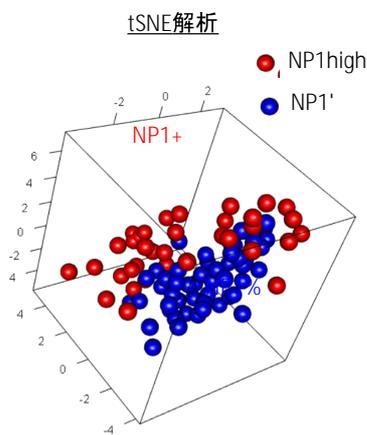
(3) (2) を受けて、本研究は NP1 抗体を用いてがん幹細胞を濃縮し、1 細胞の解析を

行った。具体的には、トリプルネガティブ乳がん臨床検体のうち、スフィア培養と PDX の両方がそろっている 2 検体を使用した。申請時には、1000 細胞までの RNA シークエンスを行ったのち、遺伝子数を絞り込んで qPCR による発現レベルの測定をする予定であった。しかし本研究開始後、1 細胞までの微量 RNA シークエンスにより、約 1 万の遺伝子発現をかなり正確に網羅的に解析することが、技術レベルの格段の進歩により可能になった。そこで、本研究では qPCR のステップを踏む事なく、1 細胞の網羅的 RNA シークエンスを行うこととした。

(4) 乳がん PDX モデル 2 検体を用いて、NP 高発現細胞(がん幹細胞濃縮)を分画、シングルセルに分離して 1 細胞の微量 RNA シークエンスを行った。バイオインフォマティクス解析の結果、NP 高発現細胞群は、コントロール群(分化がん細胞群)と比較して、遺伝子発現パターンがよりばらつきが大きいことがわかった(図)。このことは、分化がん細胞と比較して、がん幹細胞、前駆細胞と順次ヒエラルキーを構成した細胞が NP 高発現細胞群に含まれていると考えられた(図 1)。この中に、親玉がん幹細胞も含まれていることが示唆される。

バイオインフォマティクス解析の結果、NP 高発現細胞群には幹細胞性シグナルの他、神経軸索シグナルなどが活性化していることが示唆され、興味深い結果を得た。NP 高発現細胞群の中で発現レベルにばらつきの多い分子は、特に NP 高発現細胞に発現が高かった。乳がん細胞株と、乳がん PDX 由来スフェロイド細胞を用いて qRT-PCR を行った結果、いずれもがん細胞株と比較して、乳がん PDX 由来スフェロイド細胞内に発現が高いことがわかった。このことから、これらの分子はがん幹細胞に強く発現することが示唆され、親玉がん幹細胞の新規分子標的の有力候補になることがわかった。

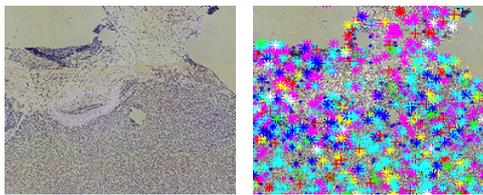
(図)



(5) 本研究室で In situ RNA シークエンスを行う技術を身につけるため、Nilsson 研究室へ助教を派遣した。選択した遺伝子 65 個を用い、乳がんの組織切片を用いて、in situ RNA シークエンスを行った(図 3)。

(図3)

乳がん組織 In situ mRNAシーケンス



65 遺伝子の発現を同時に解析し、色分けとシンボルの形状で識別。 後藤、Nilsson、未発表

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12件)

- 1) Yamamoto M, Sakane K, Tominaga K, Gotoh N, Niwa T, Kikuchi Y, Tada K, Goshima N, Semba K, Inoue J-I.: Intratumoral bidirectional transitions between epithelial and mesenchymal cells in triplenegative breast cancer. *Cancer Sci*, 108, 1210-1222, 2017.; doi: 10.1111/cas.13246. 査読有り
- 2) Kitajima S, Yoshida A, Kohno S, Suzuki S, Nagatani N, Li F, Nishimoto Y, Sasaki N, Muranaka H, Wan Y, Thai T, Okahashi N, Matsuda F, Shimizu H, Nishiuchi T, Suzuki Y, Tominaga K, Gotoh N, Suzuki M, Ewen M, Barbie D, Hirose O, Tanaka T, Takahashi C.: The RB-IL-6 axis controls self-renewal and endocrine therapy resistance by fine-tuning mitochondrial activity. *Oncogene*, 26, 5145-5157, 2017. doi:10.1038/onc.2017.124. 査読有り
- 3) Tominaga K, Shimamura T, Kimura N, Murayama T, Matsubara D, Kanauchi H, Niida A, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji E, Yano M, Sugano S, Shimono Y, Ishii H, Saya H, Mori M, Akashi K, Tada K, Ogawa T, Tojo A, Miyano S, Gotoh N.: Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells. *Oncogene*, 36, 1276-1286, 2017. doi: 10.1038/onc.2016.293. 査読有り
- 4) Sasahara A, Tominga K, Nishimura T, Yano M, Kiyokawa E, Noguchi Miki, Noguchi Masakuni, Kanauchi H, Ogawa T, Minato H, Tada K, Seto Y, Tojo A, Gotoh N.: An autocrine/paracrine circuit of growth differentiation factor (GDF) 15 has a role for maintenance of breast cancer stem-like cells. *Oncotarget*, on line publication 11 February 2017. doi: 10.18632/oncotarget.15276. 査読有り
- 5) Sasaki S, Baba T, Nishimura T, Hayakawa Y, Hashimoto S, Gotoh N, Mukaida N.: Essential roles of the interaction between cancer cell-derived chemokine, CCL4, and intra-bone CCR5-expressing fibroblasts in breast cancer bone metastasis. *Cancer Lett*, 378, 23-32, 2016. doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.005. 査読有り
- 6) Murayama T, Nakaoku T, Enari T, Nishimura T, Tominaga K, Nakata A, Tojo A, Sugano S, Kohno T, Gotoh N.: Oncogenic fusion gene CD74-NRG1 confers cancer stem cell-like properties in lung cancer through a IGF2 autocrine/paracrine circuit. *Cancer Res*, 76, 974-983, 2016. DOI: 10.1158/0008-5472. CAN-15-2135 査読有り
- 7) Hasegawa S, Nagano H, Konno M, Eguchi H, Tomokuni A, Tomimaru Y, Wada H, Hama N, Kawamoto K, Kobayashi S, Marubashi S, Nishida N, Koseki J, Gotoh N, Ohno S, Yabuta N, Nojima H, Mori M, Doki Y, Ishii H.: Cyclin G2: A novel independent prognostic marker in pancreatic cancer. *Oncol Lett*, 10, 2986-2990, 2015. Doi: [10.3892/ol.2015.3667](https://doi.org/10.3892/ol.2015.3667) 査読有り
- 8) Konno M, Ishii H, Koseki J, Tanuma N, Nishida N, Kawamoto K, Nishimura T, Nakata A, Matsui H, Noguchi K, Ozaki M, Noguchi Y, Shima H, Gotoh N, Nagano H, Doki Y, Mori M.: Pyruvate Kinase M2, but not M1, allele maintains immature metabolic states of murine embryonic stem cells. *Regenerative Therapy*, 1, 63-71, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2015.01.001> 査読有り
- 9) Ogawa H, Wu X, Kawamoto K, Nishida N, Konno M, Koseki J, Matsui H, Noguchi K, Gotoh N, Yamamoto T, Miyata K, Nishiyama N, Nagano H, Yamamoto H, Obika S, Kataoka K, Doki Y, Mori M, Ishii H.: MicroRNAs Induce Epigenetic Reprogramming and Suppress Malignant Phenotypes of Human Colon Cancer Cells. *PLoS One*, 10, e0127119, 2015. doi:10.1371/journal.pone.0127119. 査読有り
- 10) Konno M, Koseki J, Kawamoto K, Nishida N, Matsui H, Dewi DL, Ozaki M, Noguchi Y, Mimori K, Gotoh N, Tanuma N, Shima H, Doki Y, Mori M, Ishii H.: Embryonic MicroRNA-369 controls metabolic splicing factors and urges cellular reprogramming. *PLoS One*, 10, e0132789, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132789> 査読有り
- 11) Nadal E, Truini A, Nakata A, Lin J, Reddy RM, Chang A, Ramnath N, Gotoh N, Beer DG, Chen G: A novel serum 4-microRNA signature for lung cancer detection. *Sci Rep*, 5, 12464, 2015. doi: 10.1038/srep12464. 査読有り

12) Nakata A, Yoshida R, Yamaguchi R, Yamauchi M, Tamada Y, Fujita A, Shimamura T, Imoto S, Higuchi T, Nomura M, Kimura T, Nokihara H, Higashiyama K, Kondoh K, Nishihara H, Tojo A, Yano S, Miyano S, Gotoh N.: Elevated beta-catenin pathway as a novel target for patients with resistance to EGF receptor targeting drugs. *Sci Rep*, 5, 13076, 2015. doi: 10.1038/srep13076. 査読有り

[学会発表](計33件)

- 1) 後藤典子 “乳がん幹細胞の基礎と治療への応用” 第24回日本産婦人科乳腺医学会 2018年3月11日 九州
- 2) 後藤典子 “がん関連線維芽細胞による乳がん幹細胞維持機構の解析” 2017 生命科学系学会合同年次総会 (ConBio2017) 2017年12月 神戸
- 3) 後藤典子 “乳がんスフェロイドとがん間質細胞培養を用いた腫瘍微小環境治療標的の探索” 第1回がん三次元培養研究会 2017年12月 東京
- 4) 後藤典子 “ミトコンドリア1炭素代謝経路とがん幹細胞、薬剤抵抗性” 第5回がん代謝研究会 2017年7月 札幌
- 5) 後藤典子 “増殖因子によるがん幹細胞とそのニッチ制御の分子機構” 第9回シグナルネットワーク研究会 2017年5月 横浜
- 6) 後藤典子 “一炭素代謝経路ミトコンドリア内酵素による肺がん幹細胞の維持” 第27回日本サイトメトリー学会学術集会 難治がん～治療標的の同定と創薬への展望～ 2017年5月 神戸
- 7) 後藤典子 “Growth factor signaling controls breast cancer stem-like cells and their niche” The Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology (KSBMB) International Conference 2017. 2017年5月 Busan, 韓国
- 8) 後藤典子 “Semaphorin signal via MICAL3 induces symmetrical cell division of cancer stem-like cells” 2017 AACR Annual Meeting, Symposium “Tumor Stem Cell Biology” 2017年4月 ワシントンD.C. 米国
- 9) 後藤典子 “Growth factor signaling controls breast cancer stem-like cells”
- 10) ジャクソン研究所・HUGO 共同シンポジウム 2017年3月 横浜
- 11) 後藤典子 “セリン・グリシン代謝経路MTHFD2による肺がん幹細胞の維持” 第12回TRワークショップ 2017年1月 東京
- 12) 後藤典子 “Cancer stem-like cells derived from breast cancer or lung cancer” 第33回日本毒性病理学会総会 2017年1月 大阪
- 13) 後藤典子 “Growth factor signaling in

cancer stem-like cells and their niche” The 47th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund: Current Status and Perspective of Cancer Stem Cell Research 2016年11月10日 東京

- 14) 後藤典子 “Oncogenic fusion gene CD74-NRG1 confers cancer stem cell-like properties in lung cancer through a IGF2 autocrine/paracrine circuit.” The international academic seminar of tumor basis and clinical translational medicine in Jinan university 2016年10月12日 広州、中国
- 15) 後藤典子 “A serine-glycine metabolic enzyme MTHFD2 is a novel molecular target for overcoming resistance in lung cancer” 6th FUSCC-CRIKU Joint Symposium on Tumor Biology 2016年9月 上海、中国
- 16) 後藤典子 “Dependence on the mitochondrial MTHFD2-mediated purine synthetic pathway in lung cancer” 第39回日本分子生物学会年会シンポジウム「革新的技術の融合によるがん治療抵抗性にむけた新しいアプローチ」2016年12月2日 横浜
- 17) 後藤典子 “セリン・グリシン代謝経路MTHFD2による肺がん幹細胞の維持”
- 18) 第10回メタボロームシンポジウム：疾患マルチオミクス 2016年10月21日 鶴岡
- 19) 後藤典子 “A serine-glycine metabolic enzyme MTHFD2 is a novel molecular target for overcoming resistance in lung cancer” 第75回日本癌学会学術総会シンポジウム：「代謝を標的としたがんの制御」2016年10月6日 横浜
- 20) 後藤典子 “Novel therapeutic strategies to eradicate tumors by targeting cancer stem-like cells” 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会シンポジウム：日本癌学会・日本臨床腫瘍学会合同シンポジウム 2016年7月29日 神戸
- 21) 後藤典子 「グリシン-セリン代謝経路の創薬標的MTHFD2」 第4回がん代謝研究会セッション9：創薬 2016年7月8日 鹿児島
- 22) 後藤典子 「がん幹細胞を標的とするがん根治療法戦略」 第15回新規素材探索研究会：特別講演 2016年6月 横浜
- 23) 後藤典子 「乳がん、肺がんのがん幹細胞様細胞の分子標的」 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会ワークショップ：がん幹細胞を標的にした治療 2016年6月1日 大分
- 24) 後藤典子 “Stem cells, progenitor cells and cancer stem cells in breast tissues” 第89回日本内分泌学会総会シンポジウム「内分泌器官の組織幹細胞と腫瘍幹細胞」2016年4月22日 京都
- 25) 後藤典子 「癌幹細胞の幹細胞性維持シグナルと創薬標的」 日本薬学会第136回年会シンポジウム：乳癌幹細胞の制御機構と治療へ

の展開 2016年3月28日 横浜

26) 後藤典子 “CD74-NRG1, an oncogenic fusion gene product, leads to insulin-like growth factor 2 autocrine/paracrine circuit and confers cancer stem cell properties” **The 20th Korea-Japan Cancer Research Workshop** 2015年11月30日～12月1日 東京

27) 後藤典子 “Molecular targets in the signaling and metabolism in cancer stem cells and their niche” **第38回日本分子生物学会年会第88回日本生化学会大会・合同大会ワークショップ「がん治療抵抗性にむけた新しいアプローチ」** 2015年12月1日 神戸

28) 後藤典子 「増殖因子によるシグナル制御から得られた耐性克服のための新規分子標的」 **第56回日本肺癌学会学術集会シンポジウム・「肺癌のトランスレーショナルリサーチ(分子標的薬の耐性克服)」** 2015年11月27日 京都

29) 後藤典子 「がん幹細胞-乳がんの癌幹細胞研究と臨床応用への展望」 **第53回日本癌治療学会・日本癌学会合同シンポジウム：がん治療のゲノム個別化 Precision Medicine を目指す多様な視点** 2015年10月30日 京都

30) 後藤典子 “Molecular targets in the signaling and metabolism in cancer stem cells and their niche” **第74回日本癌学会学術総会特別シンポジウム「女性研究者による癌研究」** 2015年10月9日 名古屋

31) 後藤典子 “MICAL3 regulates stemness of human breast cancer” **第13回日本臨床腫瘍学会学術集会シンポジウム「がん幹細胞の分子標的・免疫制御の新展開」** 2015年7月16日 札幌

32) 「乳がんとかん幹細胞」 **公開講座「がん研究の最前線」** 2015年5月23日 金沢

33) 後藤典子 “Maintenance of stemness of breast cancer stem-like cells by FRS2beta, a feedback inhibitor for HER, during mammary tumorigenesis” **2015 SNUCRI Cancer Symptomisum.** 2015年4月3日 韓国

〔図書〕(計1件)

Gotoh N and Tsuchida N.: Membrane-linked docking protein. *Encyclopedia of Cancer, 3rd Edition, Springer, Heidelberg, Germany, 2016.*

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

名称: 抗がん剤

発明者: 後藤典子、村山貴彦、東條有伸、井上聡、井上公仁子、池田和博

権利者: 金沢大学法人、 埼玉医科大学法人

種類:

番号: 特願 2018-014419

出願年月日: 2018年1月31日

国内外の別: 日本

名称: 癌の新規分子標的 MICAL3

発明者: 後藤典子、富永香菜、東條有伸

権利者: 金沢大学法人

種類:

番号: 特願 2015-132122

出願年月日: 2015年6月30日

国内外の別: 日本

取得状況(計1件)

名称: ErbB2 を介するシグナル伝達阻害方法、それに用いるシグナル伝達阻害剤およびその用途

発明者: 後藤典子、黒田雅彦、土田信夫、渡辺誠

権利者: 東京大学法人、東京医科大学法人、東京医科歯科大学法人

種類:

番号: USA 12/563,241

取得年月日: 2015年3月4日

国内外の別: 米国

〔その他〕

ホームページ等

<http://qanken.cri.kanazawa-u.ac.jp/about/department/mccb02/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤 典子 (GOTOH, Noriko)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号: 10251448

(2) 研究分担者

島村 徹平 (SHIMAMURA, Teppei)

名古屋大学・医学系研究科・特任准教授

研究者番号: 00623943

岡本 康司 (OKAMOTO, Koji)

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長

研究者番号: 80342913

東條 有信 (TOJO, Arinobu)

東京大学・医科学研究者・教授

研究者番号: 00211681

(平成28年度より研究分担者)

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()