

## 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 24日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590401

研究課題名（和文）がん幹細胞に対する宿主免疫応答の解明

研究課題名（英文） Basic studies for the immune responses against cancer stem cells of solid tumors

研究代表者

鳥越 俊彦（TORIGOE TOSHIHIKO）

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20301400

研究成果の概要（和文）：

最新のフローサイトメーター技術を用いてヒトがんの根幹細胞で、再発や転移の原因と考えられるがん幹細胞を分離し、その免疫病理学的特徴を明らかにした。3種類のがん幹細胞抗原を見出し、がん患者の血液からがん幹細胞特異的細胞傷害性 T 細胞を誘導することに成功した。動物モデルを用いて、がん幹細胞標的 T 細胞が通常型 T 細胞よりも高い抗腫瘍効果を発揮することを示し、がん幹細胞を標的とする新規免疫療法の有効性を示した。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the immunopathological properties of cancer stem cells (CSCs), a small population of cancer cells with stem cell-like phenotype and tumor-initiating capacity. CSCs were collected from various cancer cell lines and analyzed for CSC-specific genes. Three genes were identified as candidates for CSC-specific antigens. We could induce CSC-specific cytotoxic T-cells (CTLs) from cancer patients. Adoptive transfer of the CTLs showed higher tumor suppressive capacity in vivo in a mouse model. Our studies demonstrated a potential of CSC-targeted immunotherapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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・がん幹細胞・がん抗原

## 1. 研究開始当初の背景

近年、白血病細胞だけでなく固形腫瘍由来のがん細胞株にも幹細胞様の形質を有する未分化な細胞集団が含まれていることが知られるようになり、これらはがん幹細胞と呼ばれている。がん幹細胞は、正常幹細胞と同様に自己複製能と多分化能を持っており、長寿命・高い造腫瘍能力・高い遊走能・抗がん剤耐性などの特性を持っていることから、がん再発と転移の主犯的細胞であると考えられている。したがって、がん幹細胞の分子病理学的特性を解明することは、新たながん治

療法を開発するためにも非常に重要である。腫瘍免疫分野においては、(1) どのような抗原分子ががん幹細胞特異的に発現しているか、(2) がん幹細胞に対する特異的免疫応答は成立するかどうか、など未解決の問題が残されている。

どのようながん抗原ががん幹細胞に発現しているかどうかを調べるために、肺がん、大腸がんの細胞株からがん幹細胞を分離し、遺伝子発現解析を実施した。その結果、肺がん幹細胞特異的遺伝子として SOX2 遺伝子を見出した。肺がん患者の末梢血リンパ球を

SOX2 蛋白由来のペプチドで刺激することによって、SOX2 特異的 CTL が誘導されることから、SOX2 は患者の免疫系によって抗原として認識されていることが判明し、肺がん幹細胞抗原の1つであることを発見した。

## 2. 研究の目的

本研究は、肺がん、乳がん、大腸がん細胞を対象にがん幹細胞を分離し、その免疫病理学的特性について明らかにすることを目的とする。具体的には、

- (1) 肺がん、乳がん、消化器がんの各がん細胞株からがん幹細胞を分離し、細胞学的特性を解明する。
- (2) がん幹細胞特異的遺伝子の同定。正常組織や正常幹細胞における発現は限定的で、がん幹細胞選択的に高レベルに発現する遺伝子を同定する。
- (3) がん幹細胞特異的遺伝子産物に対する免疫応答に関して、がん患者末梢血を用いて解析する。

## 3. 研究の方法

- (1) Side population 分離法および ALDH1 活性測定法を用いたがん幹細胞ソーティング
- (2) がん幹細胞の細胞学的特性の解析。造腫瘍能力アッセイ、細胞死アッセイ、細胞障害アッセイによって解析。
- (3) DNA マイクロアレイを用いたがん幹細胞選択的発現遺伝子の網羅的解析。
- (4) RT-PCR による腫瘍細胞・正常組織の遺伝子発現プロファイリング。
- (5) がん幹細胞抗原の CTL エピトープ同定。
- (6) がん患者由来血液検体からのがん幹細胞抗原特異的 CTL の検出。
- (7) マウス移植腫瘍モデルを用いたがん幹細胞抗原ワクチン試験。

## 4. 研究成果

### (1) がん幹細胞ソーティング

大腸がん細胞、肺がん細胞、乳がん細胞の各細胞株から、Side population 分離法および ALDH1 活性測定法を用いて幹細胞形質をもつがん細胞をソーティングした。

### (2) 細胞学的特性の解析

がん幹細胞と非幹細胞との間で造腫瘍能力、分化能力、細胞死耐性能力、免疫耐性能力について解析。がん幹細胞が高い造腫瘍能と細胞死抵抗性をもつことを証明した。また、血清存在下で培養すると非幹細胞に分化することを確認した。

### (3) がん幹細胞選択的発現遺伝子の解析

DNA アレイを用いてがん幹細胞選択的に発現が高い遺伝子をスクリーニングし、幹細胞関連遺伝子、ストレス耐性遺伝子、精巣関連遺伝子の3種類の遺伝子が発現していることを見出した。

### (4) 遺伝子発現プロファイリング

スクリーニングによって見出されたがん幹細胞遺伝子に関して定量的 RT-PCR によって発現レベルを解析した結果、SMCP、

OR7C1、DNJB8 の3つの遺伝子は成人正常組織では精巣にしか発現していないことを発見した。また、正常間葉系幹細胞には発現していないことも確認した。

### (5) がん幹細胞抗原の CTL エピトープ

平成21年度までの研究で発見されたがん幹細胞抗原遺伝子候補の蛋白アミノ酸配列から、HLA-A2 または HLA-A24 との結合モチーフを有するペプチドを検索し、合成ペプチドを作製。HLA 結合アッセイを実施して、スクリーニングを完了した。

がん患者末梢血リンパ球と上記抗原ペプチドとを共培養し、IFN-g ELISPOT アッセイによって、特異的 CD8 陽性 T 細胞の誘導に適したペプチドをスクリーニングした。

### (6) がん幹細胞抗原特異的 CTL の誘導

がん幹細胞抗原 OR7C1 の CTL エピトープペプチドを用いて、大腸がん患者末梢血リンパ球を刺激し、OR7C1 抗原特異的 CTL を誘導した。さらに CTL クローンを樹立することに成功し、抗原特異性を細胞障害性試験によって解析した。がん幹細胞と非幹細胞とに共通して発現しているがん抗原 (Universal 抗原) CEP55 に対する特異的 CTL クローンを対照群として細胞障害活性を比較した結果、OR7C1 特異的 CTL クローンががん幹細胞をより効果的に障害することが確認された。

### (7) がん幹細胞標的免疫治療モデル

免疫不全マウスに大腸がん細胞株 SW480 由来のがん幹細胞を移植し、腫瘍の増殖速度を解析した。腫瘍サイズが約3mm径になってから、がん幹細胞抗原 OR7C1 特異的 CTL クローンまたは対照群の Universal 抗原 CEP55 特異的 CTL クローンを移植し、腫瘍径を解析した。その結果、CEP55 特異的 CTL よりも、OR7C1 特異的 CTL の方が有意に高い腫瘍抑制作用を示した。

Balb/c マウスにがん幹細胞抗原 DNJB8 をコードする DNA を免疫。対照群は Universal 抗原 Survivin をコードする DNA を免疫した。4回免疫後、マウス腎がん細胞株 RENCA を移植し、腫瘍径を計測した。その結果、Survivin ワクチンよりも DNJB8 ワクチンの方が有意に高い腫瘍抑制効果を示した。

以上の結果から、がん幹細胞は CTL に対して感受性をもつこと、治療モデルと予防モデルの双方でがん幹細胞特異抗原に対する免疫応答は、Universal 抗原に対する応答よりも高い腫瘍抑制作用を持つことが示された。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 37 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, DNJB8 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. 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
  5. 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: 10.1016/j.yexmp.2011.10.002.
  6. 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>
  7. 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.
  8. 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
  9. 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
  10. 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
  11. 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
  12. 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.
  13. Nakatsugawa M, Hirohashi Y, Torigoe T, Inoda S, Kiriyaama K, Tamura Y, Sato E, Takahashi H, Sato N. Comparison of speedy PCR-ssp method and serological typing of hla-a24 for Japanese cancer patients. *J Immunoassay Immunochem.* 32:93-102, 2011.  
DOI: 10.1080/15321819.2010.543219
  14. 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.
  15. 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:10.1016/j.ajpath.2011.01.004
  16. 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.

17. 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:10.1016/j.yexmp.2010.10.001
18. 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
19. 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
20. 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.
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. Honma, I., Kitamura, H., Torigoe T, 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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 26 件)
1. 鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志：がん幹細胞の免疫病理学的特性の解析：がん幹細胞標的治療へ向けて、バイオセラピー学会シンポジウム、和歌山、12月1日、2011年。
2. 鳥越俊彦、廣橋良彦、守田玲菜、田村保明、平田公一、佐藤昇志：次世代がんワクチン：がん幹細胞標的ペプチドワクチンの実用化研究、日本癌治療学会シンポジウム、名古屋、10月27日-28日、2011年。
3. 廣橋良彦、鳥越俊彦、井野田智子、守田玲菜、高橋あかり、中津川宗秀、道振義貴、佐藤昇志：がん幹細胞を標的とする免疫療法、第70回日本癌学会学術総会、シンポジウム、名古屋、10月3日、2011年。
4. Toshihiko Torigoe : Exploration of pathological properties of cancer stem cells (CSCs): CSC-specific mitochondrial protein and heat shock protein 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia, 2011.8.31-9.4, Kagoshima, Japan
5. Toshihiko Torigoe, Hirohashi Yoshihiko, Yasuaki Tamura, Noriyuki Sato : Stress Response Genes Expressed in Cancer Stem Cells -potent molecular targets for cancer therapy- The 5<sup>th</sup> International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine, 2011.8.21-25, Quebec City, Canada.
6. 鳥越俊彦、廣橋良彦、田村保明、佐藤昇志：がん幹細胞の免疫学的特性とワクチン開発、がん免疫学会シンポジウム、大阪、6月30日、2011年。
7. 鳥越俊彦：がん組織の微小環境と免疫、第100回日本病理学会学術総会、シンポジウム、横浜、4月28日、2011年。
8. 鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志：がん幹細胞の免疫学的特性とワクチン開発、第13回癌治療増感研究シンポジウム、奈良、2月11日、2011年
9. Toshihiko Torigoe. Development of Cancer Stem Cell Vaccine. The 25<sup>th</sup> International Society for Biological Therapy of Cancer. October 2-5, 2010, Washington DC, USA
10. 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。
11. 鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志：Cancer initiating cell を標的とした免疫療法の基礎的研究、日本がん免疫学会、シンポジウム、熊本、7月22日、2010年
12. 鳥越俊彦：乳がんに対する免疫療法研究最前線ーがん幹細胞抗原と免疫逃避の制御ー、乳がん学会総会、シンポジウム、札幌、6月25日、2010年
13. 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 8<sup>th</sup> International Workshop on the Molecular Biology of Stress Responses, June 1-4, 2010, Seorak Mt., Korea
14. Toshihiko Torigoe : Development of Cancer Stem Cell Vaccine. 8<sup>th</sup> AACR/JCA Joint Conference: Cancer Genomics, Epigenomics, and the Development of Novel Therapeutics. Waikoloa, Hawaii, USA, February 5-9, 2010.
15. 田村保明、鳥越俊彦、佐藤昇志：自然免疫内因性リガンドとしてのストレス蛋白質による自己免疫疾患病態制御。シンポジウム、第37回日本臨床免疫学会総会、東京、11月13-15、2009。
16. Torigoe, T.: Can immune system recognize and attack cancer stem cells? Cancer Stem Cell Symposium, Seoul, Korea, Nov. 9-10, 2009.
17. 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. 24<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society for Biological Therapy of Cancer.

- Washington DC, USA, Oct. 28-31, 2009.
18. 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.
  19. 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.
  20. Torigoe, T.: Cancer Stem Cell Genes -potent molecular targets for cancer stem cell therapy-. 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.
  21. Torigoe, T.: Functional analysis of novel mitochondrial proteins, ECRG4 and SMCP. Free Radical School in Japan Minami Uonuma, Niigata, Sept. 2-6, 2009.
  22. 廣橋良彦、鳥越俊彦、佐藤昇志: ヒト癌幹細胞に対する免疫応答. 免疫アジュバント研究会、洞爺、8月27-28日、2009.
  23. Torigoe, T.: Isolation of Cancer Stem Cells and Identification of Cancer Stem Cell Markers. Abbott Diagnostics Division Centers of Excellence Conference Paris, France, June 24-26, 2009.
  24. 鳥越俊彦: ペプチドがんワクチン開発のトランスレーショナルリサーチ ～ますます重要性を帯びる基礎医学研究基盤～. 第6回日本免疫治療学研究会、東京、2月21日、2009.
  25. 鳥越俊彦: ヒト医療におけるがんワクチン療法の現状と課題. 日本獣医臨床病理学会、東京、2月15日、2009.
  26. 鳥越俊彦: がん幹細胞抗原の解析とがんワクチン臨床試験. From Bench to Bedside and Lesson from the Bedside 埼玉血液懇談会、埼玉、1月14日、2009.

[図書] (計3件)

1. 守田玲菜、廣橋良彦、鳥越俊彦、佐藤昇志: がん免疫療法の標的抗原、がん免疫療法 -実用化へのチャレンジ-、シーエムシー出版、p. 15-23、2010.
2. 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
3. 佐藤昇志、廣橋良彦、塚原智英、田村保明、一宮慎吾、鳥越俊彦: バイオ医薬の開発技術とシーズ. 第30章がんペプチド免疫治療、シーエムシー出版、p. 296-309、2009.

[産業財産権]  
○出願状況 (計13件)

名称: ケロイド治療剤  
発明者: 池田佳奈枝、鳥越俊彦、松本佳隆、藤田龍哉、四ッ柳高敏、佐藤昇志  
権利者: 北海道公立大学法人 札幌医科大学  
種類: 特許  
番号: PCT/JP2012/052559  
出願年月日: 2012年2月3日  
国内外の別: 国外

名称: 改良された糖被覆リポソーム組成物  
発明者: 梶原敏充、沼崎麻希、清水佳隆、鳥越俊彦、佐藤昇志、田村保明、小島直也  
権利者: 北海道公立大学法人 札幌医科大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2011-102962  
出願年月日: 2012年2月3日  
国内外の別: 国内

名称: SOX2 由来の HLA-A24 結合性癌抗原ペプチド  
発明者: 鳥越俊彦、廣橋良彦、中津川宗秀、佐藤昇志、高橋あかり  
権利者: 北海道公立大学法人札幌医科大学、JST  
種類: 特許  
番号: PCT/JP2010/054852  
出願年月日: 2010年3月19日  
国内外の別: 国外

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、上口権二郎、守田玲菜、西澤哲、高橋あかり  
権利者: 北海道公立大学法人札幌医科大学、大日本住友製薬株式会社  
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9件

○取得状況 (計0件)

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織
  - (1) 研究代表者  
鳥越 俊彦 (TORIGOE TOSHIHIKO)  
札幌医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 20301400
  - (2) 研究分担者  
廣橋 良彦 (HIROHASHI YOSHIHIKO)  
札幌医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 30516901

