

令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		腫瘍血管を標的とした新規治療戦略の開発		
新規・継続の別		新規		
研究代表者	所属	大阪大学微生物病研究所 情報伝達分野	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	木戸屋 浩康・准教授		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	大阪大学微生物病研究所 情報伝達分野	/	/
	職名・氏名	林 弓美子・研究員		○
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名			
概要 (100～150 字程度)		本研究では、腫瘍血管を標的とした癌治療法の確立に向け、現時点で課題となっている血管新生阻害剤への治療抵抗性獲得機構の解明を目指す。申請者による解析から、この治療抵抗性には未知なる血管形成機構が関与することを見出している。本研究では共同研究を進めることでその分子実態を解明し、新規治療法の開発を目指す。		
研究目的 (300 字程度)		腫瘍組織の隅々にまで張り巡らされた血管網は、酸素や栄養分を供給することで腫瘍の増大を促進させる。腫瘍血管の形成は血管新生と呼ばれる過程によって進行すると考えられているため、血管新生の抑制による「兵糧攻め」のコンセプトに基づく癌治療法の開発が進められてきた。しかしながら、血管新生阻害剤は単独で使った場合には抗腫瘍効果が弱く、当初期待されたような成果は得られていない。腫瘍増殖における血管系の重要性は疑いようが無く、治療効果が得られない理由は謎として残されている。生体内イメージング解析を活用することで、腫瘍組織内で起きている血管のダイナミクスを明らかにし、腫瘍血管を標的とした完全なる癌治療法の開発を目指す。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		申請者は多光子励起顕微鏡を用いたマウス腫瘍組織の生体イメージング系を用いることで、腫瘍血管の形成過程および血管新生阻害剤の投与による変化を直接観ることで解析を進めた。その結果、これまでに報告されていない新たな血管リモデリング機構である「血管束移動」と名付けた現象が起きていることを発見した。つまり、血管新生阻害剤への治療抵抗性は血管束移動によってもたらされていることが示唆され、血管束移動の抑制が癌治療に繋がる可能性が示された。そこで、血管束移動を制御する分子機構の解明に向け、遺伝子病制御研究所 園下研究室と共同して実行分子の同定を		

	進めたところ最有力因子として NDF1（未発表データのため仮称）を同定することができた。さらに、NDF1 は特殊な血球細胞サブセットから産生される分泌分子であることも判明した。NDF1 が血管内皮細胞に直接作用することで血管束移動を誘導するかを検討するため、in vitro にて管腔を形成させた血管内皮細胞を用いて活性を評価したところ、血管状の構造物が大きく変化していく様子が観察された。この結果から NDF1 が血管束移動において重要な働きを持つことが示された。現在は NDF1 の遺伝子欠損マウスを作成しており、このマウスにて胆癌モデルを作成して生体内イメージング解析を行うことで in vivo にて血管束移動への関与の検討を行う予定である。共同研究を進めるにあたっては、8 月に遺伝子病制御研究所 園下研究室に訪問してセミナーを行うと共に共同研究の進め方について議論を行ったが、その後は COVID-19 の影響にて訪問することが不可能になり、予定していた実験について大半が行うことができなかった。その後、Web にて相談する機会はあったが、やはり現地にて実験が出来ないことから、当初期待していたスケジュールにて成果を上げることができていない。しかしながら、予定よりも遅れているものの、着実に成果は出てきており、共同研究を継続することで当初の目的を達成したいと考えている。
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと 1) 木戸屋 浩康、骨髓血管のアンジオクラインファクターが統制する造血系の正常と異常、第 19 回日本再生医療学会総会、Web 開催、2020 年 5 月 18 日～29 日 2) Hiroyasu Kidoya、Structural and functional dynamics of vascular network formation、第 42 回日本血栓止血学会学術集会、Web 開催、2020 年 7 月 1 日～31 日 3) Hiroyasu Kidoya、Identification of novel ribonuclease regulating self-renewal and quiescence of hematopoietic stem cells、Web 開催、2020 September 9 - October 10 4) 木戸屋 浩康、空間的生体内イメージング解析が示す真の腫瘍血管形成過程、第 93 回日本生化学会大会、Web 開催、2020 年 9 月 16 日 5) 木戸屋 浩康、微小環境変化への適応を生み出す腫瘍血管のダイナミズム、第 4 回 Neurovascular meeting、Web 開催、2021 年 3 月 19 日 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと 1) Tsukada Y, Muramatsu F, Hayashi Y, Inagaki C, Su H, Iba T, Kidoya H, Takakura N. An in vivo model allowing continuous

	observation of human vascular formation in the same animal over time. <i>Sci Rep.</i> 11(1):745. 2021. IF= 4.525 2) Hsieh HY, Jia W, Jin ZC, Kidoya H, Takakura N. High expression of PSF1 promotes drug resistance and cell cycle transit in leukemia cells. <i>Cancer Sci.</i> 111(7):2400-2412. 2020. IF= 4.966 3) Maruyama K, Kidoya H, Takemura N, Sugisawa E, Takeuchi O, Kondo T, Eid MMA, Tanaka H, Martino MM, Takakura N, Takayama Y, Akira S, Vandenbon A, Kumagai Y. Zinc Finger Protein St18 Protects against Septic Death by Inhibiting VEGF-A from Macrophages. <i>Cell Rep.</i> 32(2):107906. 2020. IF= 8.109 4) Tsukamoto K, Shinzawa N, Kawai A, Suzuki M, Kidoya H, Takakura N, Yamaguchi H, Kameyama T, Inagaki H, Kurahashi H, Horiguchi Y, Doi Y. The Bartonella autotransporter BafA activates the host VEGF pathway to drive angiogenesis. <i>Nat Commun.</i> 11(1):3571. 2020. IF= 12.121 5) Muramatsu M, Nakagawa S, Osawa T, Toyono T, Uemura A, Kidoya H, Takakura N, Usui T, Ryeom S, Minami T. Loss of Down Syndrome Critical Region-1 Mediated-Hypercholesterolemia Accelerates Corneal Opacity Via Pathological Neovessel Formation. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 40(10):2425-2439. 2020. IF= 6.607 6) Ichijo R, Kabata M, Kidoya H, Muramatsu F, Ishibashi R, Abe K, Tsutsui K, Kubo H, Iizuka Y, Kitano S, Miyachi H, Kubota Y, Fujiwara H, Sada A, Yamamoto T, Toyoshima F. Vasculature-driven stem cell population coordinates tissue scaling in dynamic organs. <i>Sci Adv.</i> 7(7):eabd2575. 2021. IF= 13.116 【新聞報道】 なし
--	---