

令和3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 ・ 継続		
研究代表者	所属	福井大学学術研究院医学系部門 血管統御学分野	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・木戸屋 浩康		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	福井大学学術研究院医学系部門 血管統御学分野		
	職名・氏名	助教・林 弓美子		○
	所属			
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・園下 将大		
概要 (100～150 字程度)		腫瘍組織の血管網は酸素や栄養分を供給することで腫瘍の増大を支えているため、腫瘍血管の抑制による癌治療法の開発が進められてきた。しかしながら、血管新生阻害剤は臨床において当初期待されたような抗腫瘍効果は得られていない。本研究では、腫瘍血管の動態という観点から解析を進め、新たな癌治療法の開発を目指す。		
研究目的 (300 字程度)		腫瘍血管の形成は VEGF(Vascular endothelial growth factor)による血管新生によると考えられており、VEGF シグナル阻害薬が数多く開発されている。これらは臨床においてがん治療に用いられているが、期待に反して単独使用では抗腫瘍効果が少なく、想定されていた劇的な治療効果が得られていない(Nat Rev Clin Oncol. 2009)。その理由として、VEGF 以外の代替的シグナルなどの関与が示唆されているが、その実体は明らかになっていない(Pinto MP, et al. Int J Mol Sci. 2016)。本研究では、血管新生阻害を投与後の血管の動態変化に注目し、その分子機構の解明を進めた。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		腫瘍血管抑制剤に対する治療抵抗性の獲得機構を明らかにするため、我々は様々な癌種の細胞株を用いて担癌マウスモデルを作成し、血管新生阻害剤による治療効果や、腫瘍組織中の血管の変化を解析した。その結果、VEGF シグナル阻害薬に対して治療抵抗性を示す腫瘍であっても、血管新生は抑制されて血管数が減少していることが確認できた。このことから、血管数が減っても腫瘍を増大化させる機構が働いていることが予測された。そこで、我々は生体イメージング系にて腫瘍組織内で血管新生阻害剤に応じて血管にどのような変化が起きているかの解析を進めた。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た解析を進めると、血管新生阻害剤の投与によって血管構造が変化していること		

	を発見した。さらに、血管構造の変化に伴って腫瘍細胞の増殖様式が変化していることを見出したことから、治療抵抗性の要因となっている可能性が高いと考えている。血管構造が変化を誘導するメカニズムの解明のため、その制御に働く分子機構の解明を進めたところ、血管内皮細胞に対して運動活性の亢進を誘導する分泌タンパクが血管新生の阻害によって発現することを見出した。また、この分泌タンパクは腫瘍組織に浸潤してくる未知のミエロイド系サブセット（CD45+、F4/80-、CD11b+、Ly6B+）によって産生されていることを明らかにした。それらがどのようなシグナルにて血管束移動を誘導しているのかについて検討を進め、特殊なシグナルが関与している可能性を見出した（未公表データのため詳細については説明を省きます）。このような分泌タンパクや特殊なシグナルの阻害により、腫瘍血管の制御による新たながん治療法の繋がるのではと考え、現在はさらなる検討を進めている。本研究を進めるにあたり、受け入れ教員の園下将大先生とはメールなどを用いて複数回のやり取りを行った。北海道大学遺伝子病制御研究所への訪問による共同研究の実施も予定していたが、新型コロナウイルス感染症の影響や事務手続きの関係から、実現できなかったことは残念に思っている。今後も継続して共同研究を進め、本研究が目的として掲げる新たな癌治療法の開発を進めていきたい。
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、Regnase-1-mediated post- transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis.第 16 回血液学若手研究者勉強会（麒麟塾）、Web 開催、2021 年 6 月 19 日 2) 木戸屋 浩康、血管内皮細胞の安定化誘導による COVID-19 血管障害の抑制、Web 開催、第 94 回日本生化学会大会、2021 年 11 月 3 日 3) 木戸屋 浩康、腫瘍血管のダイナミクスを解き明かす時空間的アプローチ、木戸屋 浩康、令和 3 年度 福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター「研究交流会」、Web 開催、2021 年 9 月 29 日 4) 木戸屋 浩康、白血病の病態進展に働くアンジオクラインシステムの解明、木戸屋 浩康、第 2 回血管研究会、Web 開催、2022 年 2 月 22 日 5) 木戸屋 浩康、血管研究の新展開：アンジオクラインシステム、第 5 回 Neurovascular 研究会、Web 開催、2022 年 3 月 11 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) Sawane M, Ogura Y, Nakamura A, Otaka H, Kidoya H, Sato K,

	Takakura N, Kajiya K. Blood vessels sense dermal stiffness via a novel mechanotransducer, APJ. Angiogenesis. In press. 2) Hu L, Hayashi Y, Kidoya H, Takakura N. Endothelial cell-derived Apelin inhibits tumor growth by altering immune cell localization. Sci Rep. 11(1):14047. 2021. 3) Jia W, Kong L, Kidoya H, Naito H, Muramatsu F, Hayashi Y, Hsieh HY, Yamakawa D, Hsu DK, Liu FT, Takakura N. Indispensable role of Galectin-3 in promoting quiescence of hematopoietic stem cells. Nat Commun. 12(1):2118. 2021. 【新聞報道】 該当無し
--	--