

令和4年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		腫瘍血管のダイナミクスを制御する新規治療薬の開発		
新規・継続の別		新規		
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)		本研究では腫瘍血管を標的としたがん治療法の開発を目指して、血管新生阻害への治療抵抗性の獲得機構の解析を進めた。その結果、「腫瘍血管の動的再編成」という腫瘍血管の未知なるダイナミクスが示され、さらにはそれを制御する分子機構の一端が明らかになった。		
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がん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し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いが、腫瘍血管を標的とした治療法によって効果が得られない理由は長らく未解明であった。そこで、生体内イメージング系を用いて血管新生阻害剤の投与による腫瘍血管の動態の解析を進めたところ、腫瘍組織内にて血管が構造変化し、これが耐性化に繋がることを見出した。本研究では、このような「腫瘍血管の動的再編成」を標的とする新規概念に基づく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)		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解析した。血管イメージングマウス(Apelin-tdTomato BAC Tg マウス)にて担癌モデルを作成して生体イメージング解析を進めたところ、血管新生阻害剤の投与に応じて血管構造が大きく変化する様子が確認された。このような血管構造の動的な変化によって腫瘍血管が組織内に再分布され、血管新生に依存せずがん細胞の再増殖を誘導していると考えられる。つまり、血管新生阻害剤		

	への治療抵抗性は「腫瘍血管の動的再編成」によってもたらされていることが示唆された。そこで、この血管構造変化が血管新生阻害剤に対する治療抵抗性に関与していると考え、そのメカニズムの解析を進めた。腫瘍組織を構成する細胞の変化をフローサイトメトリーや組織学的解析によって進めたところ、ミエロイド系細胞サブセットに変化が生じることを見いだした。そこでこの細胞に注目して、シングルセルトランスクリプトーム解析を行ったところ、この細胞に特徴的に発現する遺伝子群を同定することができた。その中でも、血管内皮細胞の活性化を誘導すると想定される分泌性の候補因子（NDF1：未公開データのため仮称）に注目し、遺伝子を欠損するマウスを作成した。NDF1 遺伝子欠損マウスにて各種がん細胞を移植し、生着後に血管新生阻害剤(VEGF 阻害剤)を投与して応答性を検討した。その結果、野生型マウスと比較して遺伝子欠損マウスでは腫瘍サイズの増加が抑制されていた。さらに、移植から 20 日後に腫瘍組織を回収して重量を測定したところ、野生型マウスに血管新生阻害剤を投与した群や、投与無しの遺伝子欠損マウスでは腫瘍重量には大きな差が認められなかったが、遺伝子欠損マウスに血管新生阻害剤を投与すると顕著な重量減少が確認できた。現在は、この抗腫瘍効果が血管構造の変化が抑制された結果であるかを、組織学的解析と生体内イメージング解析にて検討している。次に、NDF1 がどのような作用によって「腫瘍血管の動的再編成」を誘導しているかを検討した。NDF1 によって血管内皮細胞にて誘導されるシグナルの解析を進めたところ、運動活性に関わるシグナルの活性化や細胞外基質の分解が誘導されていることを見いだした。本研究を進めるにあたり、貴研究所の受け入れ教員である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い、対面による研究打ち合わせを一回実施した。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がん治療法の開発を進めていきたい。
成果	【学会報告】 1) 木戸屋 浩康. 間の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 8 回 がんと代謝研究会. あいぼーと佐渡. 2022 年 7 月 20 日 2) 木戸屋 浩康. 造血系の正常と異常を制御するアンジオクラインシステム. 第 44 回日本分子生物学会年会. 幕張メッセ. 2022 年 12 月 2 日 3) 木戸屋 浩康. アンジオクラインシステムによる正常と異常の制御. 第 6 回 Neuro-Vascular 研究会. まつや千千. 2023 年 2 月 20 日 4) 木戸屋 浩康. 疾患型微小環境への変遷を制御するアンジオクラインシステム. 日本薬学会 第 143 年会. 北海道大学. 2023 年 3 月 27

	日
	【論文発表】 1) Inukai K, Kise K, Hayashi Y, Jia W, Muramatsu F, Okamoto N, Konishi H, Akuta K, Kidoya H, Takakura N. Cancer apelin receptor suppresses vascular mimicry in malignant melanoma. <i>Pathol Oncol Res.</i> 29:1610867. 2023. IF 2.874. 2) Takara K, Hayashi-Okada Y, Kidoya H. Neurovascular Interactions in the Development of the Vasculature. <i>Life (Basel).</i> 13(1):42. 2022. IF 3.253. 3) Morita M, Yoneda A, Tokunoh N, Masaki T, Shirakura K, Kinoshita M, Hashimoto R, Shigesada N, Takahashi J, Tachibana M, Tanaka S, Obana M, Hino N, Ikawa M, Tsujikawa K, Ono C, Matsuura Y, Kidoya H, Takakura N, Kubota Y, Doi T, Takayama K, Yoshioka Y, Fujio Y, Okada Y. Upregulation of Robo4 expression by SMAD signaling suppresses vascular permeability and mortality in endotoxemia and COVID-19 models. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 120(3):e2213317120. 2023. IF 12.779. 4) Re Cecconi AD, Barone M, Forti M, Lunardi M, Cagnotto A, Salmona M, Olivari D, Zentilin L, Resovi A, Persichitti P, Belotti D, Palo F, Takakura N, Kidoya H, Piccirillo R. Apelin Resistance Contributes to Muscle Loss during Cancer Cachexia in Mice. <i>Cancers (Basel).</i> 14(7):1814. 2022. IF 6.575. 5) 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. <i>Angiogenesis.</i> 2:151-154. 2022. IF 10.658. 【新聞報道】 2022 年 11 月 30 日、福井新聞「分野超えた技術革新を」