

令和7年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		がん進展に働く血管 ECM を標的とした新規治療法の検証		
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	35歳 以下○	40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	テニユアトラック助教・高良和宏		○
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・園下将大 (がん制御学分野)		
概要 (100～150 字程度)		腫瘍組織内の血管を被覆する ECM 構造体「Vascular sleeve」ががん進展に果たす役割の解明を目的として、担がんモデルマウスを用いた解析を実施した。遺伝子病制御研究所 園下研究室との共同研究により、Vascular sleeve 周辺の細胞群における分子シグナルを解明し、新規がん治療標的の探索に向けた研究基盤の構築を進めた。		
研究目的 (300 字程度)		腫瘍微小環境においてがん進展に関与する因子として、近年 ECM (細胞外マトリックス) の積極的な役割が注目されている。申請者はこれまでの研究にて、担がんモデルマウスに VEGF 阻害剤を投与すると、腫瘍内の未熟血管が退縮した後、血管を被覆していた ECM 構造体「Vascular sleeve」が管状構造として残存することを確認している。さらに、治療抵抗性を示す腫瘍では Vascular sleeve を起点として「がん異常化領域」が出現する現象を観察している。本研究では、この Vascular sleeve が腫瘍微小環境において細胞間相互作用に与える影響を解明することを目的とした。空間的トランスクリプトミクス解析により Vascular sleeve 近傍の細胞群における活性化シグナルを網羅的に解析し、新たな治療標的分子の同定を進めるとともに、遺伝子病制御研究所 園下研究室が有する創薬スクリーニング系を活用して、Vascular sleeve を標的とした新規治療法の実現可能性を検証することを目指した。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		本年度は申請書に記載した研究計画に基づき、担がんモデルマウスを用いた Vascular sleeve の腫瘍微小環境における機能解析を実施した。腫瘍組織において ECM が果たす積極的な役割の解明を目指し、計画通りに研究を進めた。 まず、担がんモデルマウスに VEGF 阻害剤を投与し、腫瘍組織内における未熟血管の退縮と Vascular sleeve の形成を組織学的手法		

	<p>(免疫蛍光染色・共焦点レーザー顕微鏡解析)にて確認した。また、Vascular sleeve を起点として「がん異常化領域」が出現する様子を継時的に観察し、その出現パターンの再現性を複数の担がんモデルで検証した。続いて、空間的トランスクリプトミクス (Visium) 解析を用いて、Vascular sleeve 近傍のがん細胞および間質細胞において発現変動する遺伝子群の網羅的な解析を進めた。得られたデータの解析から、Vascular sleeve 周辺で特徴的な発現パターンを示す遺伝子群および細胞シグナルパスウェイの候補を絞り込む作業を行った。これらの解析と並行して、遺伝子病制御研究所 園下研究室との連携のもと、同定された候補分子のショウジョウバエを用いた機能解析への応用に向けた実験計画の検討を行った。ショウジョウバエ系を用いることで、候補分子のがん進展への関与を効率的に <i>in vivo</i> で評価できると期待される。共同研究の実施にあたっては、木戸屋浩康が遺伝子病制御研究所へ出張(1泊2日)し、研究成果の共有および今後の解析方針について詳細な議論を行った。そのため、本年度は Web 会議による遠隔打ち合わせは実施しなかった。</p> <p>本年度の研究を通じて、担がんモデルにおける Vascular sleeve 形成の再現性を確認するとともに、空間的トランスクリプトーム解析により Vascular sleeve 近傍における細胞間相互作用に関わる候補シグナル分子の同定に向けた基盤データを取得した。次年度はこれらの候補分子に対して園下研究室の創薬スクリーニング系を活用して新規がん治療薬の探索へと発展させる予定である。なお、本研究は遺伝子組み換え実験ならび動物実験を含んで実施した。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 木戸屋浩康、生体内イメージング技術で捉えた腫瘍血管のダイナミクス、第 64 回日本生体医工学会大会、招待講演、福井、2025 年 6 月 5 日 2. 木戸屋浩康、血管ダイナミクスの新たな制御機構とその病態生理学的意義、第 18 回日本エピジェネティクス研究会年会、招待講演、福井、2025 年 6 月 19 日 3. 木戸屋浩康、血管ダイナミクスの新たな制御機構とその病態生理学的意義、第 47 回日本血栓止血学会学術集会、招待講演、名古屋、2025 年 6 月 28 日 4. 木戸屋浩康、血管由来アンジオクラインファクターによる休止の制御、第 2 回多細胞休止を研究する会、口頭発表、名古屋、2025 年 7 月 15 日 5. 木戸屋浩康、Molecular Mechanisms of Therapeutic Resistance Driven by Dynamics of Tumor Vascular Matrix、第 84 回日本癌学会学術総会、招待講演、金沢、2025 年 9 月 25 日

6. 木戸屋浩康、疾患進展に伴う組織特異的アンジオクラインファクター変動と恒常性破綻、第48回日本分子生物学会年会、横浜、招待講演、2025年12月5日

【論文発表】

1. Muramatsu F, Hosoe N, Suzuki T, Shimamura T, Hayashi Y, Takara K, Lynda L, Shimizu A, Jia W, Noda Y, Takakura N, Okamoto T, Kidoya H. Vasoprotective effects of lysophosphatidic acid inhibit vascular injury caused by SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep.* 2025. 15(1):24622. IF=3.9
2. Fan Q, Takarada-Iemata M, Tanaka T, Nguyen LD, Okitani N, Yang R, Tamatani T, Ishii H, Hattori T, Kidoya H, Kubota Y, Iwawaki T, Hori O. Endothelial IRE1 signaling maintains blood-brain barrier integrity and limits neuroinflammation after traumatic brain injury. *Cell Death Dis.* 2026. 17(1):210. IF=9.6
3. Miyamoto E, Yoshihara M, Iyoshi S, Mogi K, Uno K, Fujimoto H, Koya Y, Kitami K, Yoshida K, Tamauchi S, Yokoi A, Yoshikawa N, Niimi K, Tomita H, Kidoya H, Shiraki Y, Enomoto A, Kajiyama H. Neutrophil infiltration in peritoneal metastasis affects prognosis in patients with ovarian cancer. *Sci Rep.* 2025. 15(1):23196. IF=3.9
4. Shimizu A, Hayashi Y, Hosoe N, Takara K, Lynda L, Ishida R, Kato Y, Fujieda S, Kidoya H. Lysophosphatidic Acid Mitigates Vascular Permeability and Allergic Rhinitis in Mice. *Allergology International.* In press. IF=6.2
5. Hasegawa M, Xu B, Maeda K, Seki M, Cai F, Cui R, Ando R, Nakagawa S, Sakamoto A, Boycott C, Yatabe H, Nishida M, Matsumoto K, Iwabuchi-Yoshida C, Aki S, Yamagata K, Tsuchida R, Takahashi M, Kuribayashi F, Kidoya H, Hirata H, Matsumoto S, Sando S, Yanai H, Yachie N, Osawa T. Tolerance to extracellular acidic pH facilitates tumor plasticity. *Cell Rep.* 2026. 117226. IF=6.9
6. Ishida R, Hosoe N, Shimizu A, Takara K, Hayashi Y, Lynda L, Kidoya H. PAVSAT: An Automated Blood Vessel Analysis Tool Using Deep Learning-Based Segmentation and Image Processing. *BMC Bioinformatics.* under revision. IF=3.3

【新聞報道】

【学位取得者】