

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17014046

研究課題名（和文） 間葉系組織における血管侵入抵抗性の分子機構

研究課題名（英文） Molecular basis of anti-angiogenic barriers in mesenchymal tissues

研究代表者

開 祐司 (HIRAKI YUJI)

京都大学・再生医科学研究所・教授

研究者番号：40144498

研究成果の概要（和文）：

腫瘍血管新生に必要な細胞外環境を与える間葉組織は、一般的に、血管網が豊富で血管新生に許容的である。しかし、強い血管侵入抵抗性を示す組織がある。このような組織への血管侵入は臓器の生理機能の破壊をもたらす、種々の病態を導く。本研究では、軟骨特異的な血管新生抑制因子 Chondromodulin-I (ChM-I) と、これに相同性を有する新規な血管新生抑制因子 Tenomodulin (Tnmd) を中心に血管侵入抵抗性の分子基盤を解析した。その結果、組織血管化の制御に ChM-I/Tnmd vs. VEGF-A のシグナルバランスが関与し、血管新生因子の高発現のみならず血管新生抑制因子の発現消失も血管新生病態の形成に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また、比活性の高い組換え ChM-I 蛋白質を発現調製することに成功し、血管新生刺激に応答をしている血管内皮細胞に対して ChM-I が特異的な抑制作用を示すことが明らかとなった。一方、循環毛細血管網の可視化技術を確立し、ニワトリ胚芽間充織にウイルスベクターを用いて VEGF-A を高発現させることにより血管侵入抵抗性組織の局在を詳細に解析した。その結果、胎生期に軟骨性骨原基 (ChM-I positive) を外側から包んでいる軟骨周囲組織が極めて強靱な血管侵入抵抗性を示すことを初めて発見した。この新たな血管侵入バリアーは特異的な VEGF-A シグナルの受容機構によって制御されており、骨原基への血管侵入のタイミングに決定的な役割を果たしていることが明らかとなった。間葉組織に出現する血管侵入抵抗性の分子基盤の解明は、あらたな抗腫瘍療法の開発に寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

In general, mesenchymal tissues are well-vascularized and permissive to vascular invasion upon stimulation by proangiogenic stimuli. However, anti-angiogenic mesenchymes are also known in the body. Abnormal vascular invasion into these tissues is devastating to physiological functions in organs and often pathogenic. In this study, we investigate the molecular basis of anti-angiogenic properties of mesenchymal structures with special attention to tissue-specific angiogenesis inhibitors, chondromodulin-I (ChM-I) and tenomodulin (Tnmd). Our present results indicate that the angiogenic signal balance between VEGF-A vs. ChM-I/Tnmd underlies the control of tissue vascularity and vascular homeostasis. Moreover, we clearly demonstrated that the loss of these inhibitors plays an important pathogenic role in angiogenic diseases as well as the overexpression of angiogenic factors such as VEGF-A. In the meantime, we successfully expressed recombinant human ChM-I with a high specific activity comparable to that of naturally occurring ChM-I. Using this preparation of recombinant protein, we have shown that ChM-I inhibits angiogenic actions of cultured vascular endothelial cells in response to VEGF-A through a unique mode of signaling pathway. Then, to gain a further insight into functions of anti-angiogenic barriers, we attempted to visualize anti-angiogenic barriers during endochondral bone

formation by overexpressing VEGF-A with a viral vector in chick limb buds. Circulating microvessels were visualized by injecting India ink through the extraembryonic vitelline vein. VEGF-A thus expressed dramatically induced a high density of vasculature in connective tissue, which enabled us to identify perichondrial anti-angiogenic barriers surrounding cartilaginous bone rudiments for the first time. This novel anti-angiogenic barrier is regulated by a specific mode of VEGF-A signal reception and plays a central role in vascular invasion into cartilage to occur. These results will provide a important clue to the development of a novel anti-tumor therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	8,400,000	0	8,400,000
2006年度	9,800,000	0	9,800,000
2007年度	9,800,000	0	9,800,000
2008年度	8,700,000	0	8,700,000
2009年度	8,700,000	0	8,700,000
総計	45,400,000	0	45,400,000

研究分野：細胞生物学

科研費の分科・細目：011

キーワード：chondromodulin-I、VEGF、血管侵入抵抗性、生体分子、結合組織

### 1. 研究開始当初の背景

がん細胞の増殖を標的とする抗腫瘍剤では、正常細胞に対する副作用を完全に除くことが容易ではない。一方、腫瘍造成と遠隔転移に関する腫瘍血管新生の重要性に関する研究は、米国 Harvard 大学小児病院の J. Folkman (本研究期間中に急逝) とその共同研究者らによって先導的に進められてきた。その結果、Endostatin に代表される基底膜成分の限定分解物がつくる一群の血管新生抑制因子の存在が示された。しかし、腫瘍血管新生抑制に基づく抗腫瘍剤の開発は遅れてきた。一方、生理的に血管侵入抵抗性を有する組織が存在することは古くから知られているが、その分子機構は十分に解明されていない。申請者らは、血管侵入抵抗性組織の存在と器官形成において機能する特異的な血管新生抑制因子 Chondromodulin-I (ChM-I) とその関連因子 Tenomodulin (Tnmd) を世界に先駆けて発見し、これにもとづく新たな抗腫瘍戦略の開発に独自の方向性を示してきた。

(FEBS Lett, 458:436-440, 1999; J Cell Sci, 117:2731-2744, 2004)。このように ChM-I や Tnmd は、血管侵入抵抗性組織に特異的に存在する新たな分子群であって、生理的に働く血管新生抑制因子の分野では比類が無い (Biochim Biophys Res Commun, 333:299-307, 2005; Curr Pharm Design, 13:2101-2112, 2007)。

### 2. 研究の目的

がん細胞による腫瘍造成や遠隔転移の動態は、腫瘍血管新生と密接に関係することが知られている。血液循環を支える血管系はそれ自体完備した一つの循環器官として捉えられるから、腫瘍血管新生は腫瘍組織と血管系の特異な相互作用として理解される。一方、間葉系組織や器官には豊富な血管網が存在し、これらの組織に対する血管侵入も一般的に容易である。ところが、軟骨や腱・靭帯などの結合組織には、Fibroblast Growth Factor (FGF) や Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) などの血管侵入誘導因子が存在するにもかかわらず、無血管に保たれ、周囲血管網の侵入にも抵抗性を示す。そこで、このような血管侵入抵抗性を示す組織に特異的に存在する血管新生抑制因子を検索し、ChM-I や Tnmd の発見に至った。既にこれらの組換えタンパク質が血管新生を抑制することを明らかにした。さらにヒトの固形腫瘍における腫瘍血管新生をも抑制することを示すことに成功した。そこで、間葉組織における血管侵入抵抗性の分子基盤を血管新生促進/抑制シグナルバランスの観点から理解することで、がんの先進治療戦略の開発に資することを目的としている。

### 3. 研究の方法

1) In situ hybridization 法及び免疫組織染色法により、マウス・ニワトリ等の実験モ

デル動物における ChM-I と Tnmd の発現局在を詳細に検討する。

2) ニワトリ胚芽発生における血管新生バランススイッチを人為的にシフトさせて血管侵入抵抗性の評価を引き続き行なう。このために、胚芽に電気穿孔法を用いて種々の VEGF-A 分子種を強制発現させる。さらに、卵黄静脈から India ink を注入することによりニワトリ胚体内の循環毛細血管網を可視化し、軟骨性骨原基への血管侵入を解析する。

3) 種々の組換え ChM-I タンパク質を発現して血管内皮細胞に対する作用機序を検討する。特に ChM-I の血管内皮細胞遊走阻害活性を指標に、生物活性に必須の構造ドメインを明らかにする。

4) ヒト血管内皮細胞 (HUVEC) 培養系を駆使して、ChM-I の血管形成抑制作用機序を FGF2 や VEGF 受容体リン酸化を起点とするシグナル伝達経路や細胞運動特性への作用を Western blot 法により解析する。

5) 軟骨前駆細胞 ATDC5 培養系では、軟骨組織分化における血管侵入抵抗性のスイッチングをモデル化できる。そこで、各分化段階の培養系から RNA を抽出して高品位の Long SAGE ライブラリーを構築し、SAGE タグを抽出する。

#### 4. 研究成果

組織に血管新生が誘導されるかどうかは、組織局所での血管新生促進と血管新生抑制シグナルのトータルバランスが血管新生促進側にシフトすることによるとされている (バランススイッチ仮説)。現在、血管新生促進シグナルとして VEGF-A が最も代表的である。これに対して、実際に血管新生抑制因子が VEGF-A にカウンターバランスしているかどうかは不明であった。

そこで、ChM-I の発現部位を詳細に検索した結果、ニワトリやマウス胚の心形成領域にも ChM-I の強い発現を認めた。その後、発生の進行に沿って発現は徐々に弁に限局した。心臓弁を構成する間葉組織は無血管で、ヒト心臓弁でも ChM-I の強い発現が観察された。しかし、心臓弁膜症では、弁での ChM-I の発現消失と共に VEGF-A の発現亢進が観察された。このことは、バランススイッチが血管新生促進側にシフトしていることを示しており、実際に弁組織への血管侵入が観察された。また、ChM-I KO マウスでは Aging と共に弁組織で高頻度に VEGF-A の発現が観察され、大動脈弁狭窄が惹起した。これらの結果は軟骨以外においても ChM-I が血管侵入抵抗性維持に関わる機能分子であることを示唆するのみならず、血管新生病態の背景に ChM-I vs. VEGF-A のバランスシフトがあることを示していた。特に、血管新生抑制因子の発現消失が血管新生病態の形成を導くことが ChM-I KO

マウスによって個体レベルで初めて明らかにされた。

次いで、腱索に Tnmd が特異的に発現していることを免疫組織学的に明らかにした。腱索は心臓弁につながる腱様の組織である。腱索は外側から内皮細胞層・弾性線維層・膠原線維層の3層により構成されるが、内皮細胞層特異的に Tnmd タンパク質が局在することが判明した。腱索では弾性線維層内に乳頭筋から弁尖に向かって血管が走行するが、これを Tnmd 陽性の内皮細胞層が取り囲んでいた。この内皮細胞層に機械的傷害を作成したところ、Tnmd の発現消失と共に VEGF-A の著しい発現亢進が認められ、腱索への血管侵入を伴う組織リモデリングにより腱索の断裂に至ることが判明した。すなわち Tnmd vs. VEGF-A のバランススイッチの存在が示唆された。

ところで、骨組織は胎生期には軟骨 (軟骨性骨原基) として形成される。骨原基中央部では、やがて軟骨細胞の肥大化・石灰化が開始され、それまで無血管に保たれていた軟骨に血管が侵入する。さらに侵入血管により破軟骨・破骨細胞が出現すると、軟骨は骨に置換される (内軟骨性骨形成)。軟骨が強い血管新生抑制活性を示す一方で、Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) や VEGF-A を含む種々の血管新生促進因子も軟骨に発現している。軟骨前駆細胞株 ATDC5 の軟骨分化に伴う Long SAGE ライブラリーの解析 (成熟軟骨細胞期と石灰化軟骨細胞期から各々 7 万タグの遺伝子発現情報を得た) は軟骨での多様な血管新生促進分子の発現を示唆し、軟骨の血管侵入抵抗性の理解には血管新生抑制サイドからの理解が不可欠であることを強く示唆した。免疫組織学的解析でも、ChM-I は高い血管侵入抵抗性を示す静止軟骨層から増殖軟骨層で細胞外マトリックス (ECM) 成分として高濃度に存在していた。やがて肥大化軟骨に分化すると ChM-I mRNA の発現消失のみならず一旦 ECM 中に蓄積していた ChM-I 蛋白質も消失し、VEGF-A の発現亢進が起こった。骨形成における ChM-I vs. VEGF-A による血管新生バランススイッチのシフトを示唆する観察が得られた。

ChM-I KO マウスでは軟骨性骨原基への血管侵入に異常はなかった。これまでに見いだされた血管新生抑制因子について作成されたいずれの KO マウスにも軟骨性骨原基への血管侵入異常を示したものはない。そこで、逆に VEGF-A を高発現させることで間充織内の血管侵入圧力を人為的に高めることを試みた。VEGF-A には強い血管透過性亢進作用が伴うので、軟骨特異的に VEGF-A を高発現するトランスジェニックマウスでは骨形成期までに致死となり解析できなかつた。次に、ニワトリ胚芽に VEGF-A を電気穿孔法により高発現させた。この方法によれば四肢の一部

のみに VEGF-A を発現させることができるので（後肢の片側に高発現させた）、骨形成期までの解析が可能となった。卵黄静脈から India ink を注入して循環毛細血管網を可視化しながら肢芽における内軟骨性骨形成過程を詳細に解析することに成功した。その結果、新規の血管侵入バリアーの発見に至った。即ち、ChM-I は骨原基芯部の軟骨 ECM に局在しているものの、骨原基の外層を取り囲む軟骨周囲組織が極めて強い血管侵入バリアーを構成していることが明らかとなった。このために ChM-I KO マウスの骨原基への血管侵入に異常が出現しなかったことが強く推察された。この血管侵入バリアーは、血管新生抑制因子を ECM に蓄積する軟骨とは異なり VEGF-A 受容体複合体の活性化のレベルで制御されていた。さらに軟骨周囲のバリアーを乗り越えたあと、新生血管網が軟骨 ECM に侵入するには VEGF-A に続いて TGF- $\beta$  の活性化が不可欠であることが判明し、骨形成における新たな血管侵入制御モデルを提唱した。

次に、ChM-I/Tnmd の構造活性相関をもとにその生物活性の分子基盤を明らかにすることを試みた。ChM-I は、糖鎖修飾を受ける N-末端側のドメイン 1 と、4 個のジスルフィド架橋をもつドメイン 2 の二つの領域からなっている。まず cDNA を *E. coli* に発現させて糖鎖修飾のない組換えヒト ChM-I を調製した。バイオアッセイの結果、ドメイン 2 のジスルフィド架橋が正しく形成されていれば軟骨細胞や血管内皮細胞に対して生物活性を示した。しかし、ドメイン 1 の糖鎖修飾が分子全体の構造安定化に極めて重要で、これが無いものは比活性が著しく低いことが判明した。さらに、無血清培養条件下に 293 細胞で cDNA を発現させ、糖鎖修飾を受けた組換え体 (rhChM-I) を調製した。その結果、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた細胞遊走アッセイにおいて、ウシ胎仔軟骨から精製した天然型 ChM-I と同等の高い細胞遊走阻害活性を保持した標品を得た。即ち rhChM-I は至適濃度の VEGF-A 刺激下に HUVEC の遊走を強力に抑制した ( $ID_{50}=5.4$  nM)。FGF-2 や Insulin-like Growth Factor-I などの受容体チロシンキナーゼ刺激による遊走も同様に阻害した。また、rhChM-I は刺激依存的な Rac1 の活性化を抑制してアクチン細胞骨格の再構成を阻害することにより葉状仮足の伸長を不安定化した。一方、血中に存在する LPA (lysophosphatidic acid) による内皮細胞の遊走には全く作用しなかった。

さらにミュータジェネシスにより構造活性相関を検討した。その結果、活性発現に 1) Cys83-Cys99 にかかるジスルフィド結合が不可欠であり、さらに 2) W111-V120 の疎水領域が補助的な役割を担っていることが示唆された。これらの配列を含む部分構造ペプチ

ドを化学合成し、*in vitro* 培養系への生物活性を有することを明らかにした。また、このように化学合成した部分構造ペプチドがヌードマウスに移植したヒト固形腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことも明らかとなり（投稿準備中）、今後の腫瘍血管新生を標的とした抗腫瘍剤の創薬への応用が期待されるに至っている。

これまで ChM-I に対する力価の高いモノクローン抗体は得られたことがなかった。しかし、本研究により得られた rhChM-I 標品を免疫原として、抗 ChM-I モノクローン抗体を 6 クローン取得 (IgG クラスが 5 クローン、IgA クラスが 1 クローン) する事に成功した。そのうち IgA クローンを含む 3 クローンは高力価であった。さらに、野生型マウスおよび ChM-I ノックアウトマウスの肋軟骨抽出液を用いて Western blot を行って免疫反応の特異性を評価した。その結果、1 クローンは ChM-I 分子のドメイン 1 を認識し、他の 2 クローンはドメイン 2 を認識していることが推定された。これらの抗体は、ChM-I ELISA 系の開発など、新たな研究ツールとして不可欠であることから、本計画研究の大きな成果の一つに数えられる。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 23 件）

1. J. Kondo, H. Shibata, S. Miura, A. Yamakawa, K. Sato, Y. Higuchi, C. Shukunami, Y. Hiraki A functional role of the glycosylated N-terminal domain of chondromodulin-I. *J. Bone Miner. Metab.*, 2010, 印刷中 査読有り
2. K. Yukata, Y. Matsui, C. Shukunami, A. Takimoto, N. Hirohashi, O. Ohtani, T. Kimura, Y. Hiraki, N. Yasui Differential expression of Tenomodulin and Chondromodulin-1 at the insertion site of the tendon reflects a phenotypic transition of the resident cells. *Tissue and Cell*, 印刷中 査読有り
3. R. Itoh, S. Miura, S. Kondo, H. Sano, Y. Hiraki Stimulatory actions of lysophosphatidic acid on mouse ATDC5 chondroprogenitor cells. *J. Bone Miner. Metab.*, 印刷中 査読有り
4. S. Miura, K. Mitsui, T. Heishi, C. Shukunami, K. Sekiguchi, J. Kondo, Y. Sato, Y. Hiraki Impairment of VEGF-A-stimulated lamellipodial extensions and motility of vascular endothelial cells by Chondromodulin-I, a cartilage-derived angiogenesis

- inhibitor. *Exp. Cell Res.*, 316: 775-788, 2010 査読有り
5. A. Takimoto, Y. Nishizaki, Y. Hiraki, and C. Shukunami Differential actions of VEGF-A isoforms on perichondrial angiogenesis during endochondral bone formation. *Dev. Biol.*, 322: 196-211, 2009 査読有り
  6. H. Zhou, J. K. Kepa, D. Siegel, S. Miura, Y. Hiraki, D. Ross The roles of chondromodulin-I and NQO1 in the inhibition of tube formation induced by the benzene metabolite hydroquinone in human bone marrow endothelial cells. *Mol. Pharmacol.*, 76: 579-587, 2009 査読有り
  7. Y. Anraku, H. Mizuta, A. Sei, S. Kudo, E. Nakamura, K. Senba, Y. Hiraki Analyses of early events during chondrogenic repair in rat full-thickness articular cartilage defects. *J. Bone Min. Metab.*, 27: 272-286, 2009 査読有り
  8. K. Yukata, Y. Matsui, C. Shukunami, A. Takimoto, T. Goto, Y. Nishizaki, Y. Nakamichi, T. Kubo, T. Sano, S. Kato, Y. Hiraki, N. Yasui Altered fracture callus formation in chondromodulin-I deficient mice. *Bone*, 43: 1047-1056, 2008 査読有り
  9. N. Kimura, C. Shukunami, D. Hakuno, M. Yoshioka, S. Miura, D. Docheva, T. Kimura, Y. Okada, G. Matsumura, T. Shin'oka, R. Yozu, J. Kobayashi, H. Ishibashi-Ueda, Y. Hiraki, K. Fukuda Local tenomodulin absence, angiogenesis, and MMP activation are associated with the rupture of the chordae tendineae cordis. *Circulation*, 118: 1737-1747, 2008 査読有り
  10. K. Kusafuka, K. Muramatsu, M. Kasami, K. Kuriki, K. Hirobe, I. Hayashi, H. Watanabe, Y. Hiraki, C. Shukunami, T. Mochizuki, T. Kameya Cartilaginous features in matrix-producing carcinoma of the breast: four cases report with histochemical and immunohistochemical analysis of matrix molecules. *Modern Pathology*, 21: 1282-1292, 2008 査読有り
  11. Y. Anraku, H. Mizuta, S. Kudo, E. Nakamura, K. Takagi, Y. Hiraki The chondrogenic repair response of undifferentiated mesenchymal cells in rat full-thickness articular cartilage defects. *Osteoarthritis Cartilage*, 16: 961-964, 2008 査読有り
  12. C. Shukunami, A. Takimoto, S. Miura, Y. Nishizaki, Y. Hiraki Chondromodulin-I and Tenomodulin are differentially expressed in the avascular mesenchyme during mouse and chick development. *Cell Tissue Res.*, 332: 111-122, 2008 査読有り
  13. Y. Nemoto, K. Inohaya, Y. Hiraki, A. Kudo Expression of marker genes during otolith development in medaka. *Gene Expr Patterns*, 8: 92-95, 2008 査読有り
  14. C. Shukunami, Y. Hiraki Chondromodulin-I and Tenomodulin: the Negative Control of Angiogenesis in Connective Tissue. *Curr. Pharm. Design*, 13: 2101-2112, 2007 査読有り
  15. H. Mori, C. Shukunami, A. Furuyama, H. Notsu, Y. Nishizaki, Y. Hiraki The immobilization of bioactive FGF-2 into cubic proteinous micro-crystals (*Bombyx mori* cyovirus polyhedra) that are insoluble in a physiological cellular environment. *J. Biol. Chem.*, 282: 17289-17296, 2007 査読有り
  16. I. Ishii, H. Mizuta, A. Sei, J. Hirose, S. Kudo, Y. Hiraki Regeneration of Full-thickness Defects of Articular Cartilage in Rabbit Using FGF-2 and a Fibrin Sealant. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 89-B: 693-700, 2007 査読有り
  17. S. Kondo, C. Shukunami, Y. Morioka, N. Matsumoto, R. Takahashi, J. Oh, T. Atsumi, A. Umezawa, A. Kudo, H. Kitayama, Y. Hiraki, M. Noda Dual effects of the membrane-anchored MMP regulator RECK on chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. *J. Cell Sci.*, 120: 849-857, 2007 査読有り
  18. M. Yoshioka, S. Yuasa, K. Matsumura, T. Shiomi, C. Shukunami, Y. Okada, M. Mukai, H. Shin, R. Yozu, M. Sata, S. Ogawa, Y. Hiraki, K. Fukuda Chondromodulin-I maintains cardiac valvular function by preventing angiogenesis. *Nature Medicine*, 12: 1151-1159, 2006 査読有り
  19. C. Shukunami, A. Takimoto, M. Oro, Y. Hiraki Scleraxis positively regulates the lineage-specific expression of tenomodulin, a marker of tenocytes. *Dev. Biol.*, 298: 234-247, 2006 査読有り
  20. H. Mizuta, S. Kudo, E. Nakamura, K. Takagi, Y. Hiraki Expression of the PTH/PTHrP Receptor in Chondrogenic Cells During the Repair of Full-Thickness Defects of Articular Cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 14: 944-952, 2006 査読有り

21. C. Shukunami, Y. Oshima, Y. Hiraki  
Chondromodulin-I and tenomodulin: a new class of tissue-specific angiogenesis inhibitors found in hypovascular connective tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 333: 299-307, 2005 査読有り
22. Y. Hiraki, C. Shukunami  
Angiogenesis Inhibitors Localized in Hypovascular Mesenchymal Tissues: Chondromodulin-I and Tenomodulin. *Connect. Tissue Res.*, 46: 3-11, 2005 査読有り
23. K. Kusafuka, K. Nakano, Y. Hiraki, C. Shukunami, H. Nagatsuka, N. Nagai, T. Takemura, Y. Sakaguchi, K. Okazaki, M. Kusafuka, H. Hisha, S. Ikehara  
Expression and localization of cartilage-specific matrix protein chondromodulin-I mRNA in salivary pleomorphic adenomas. *Virchows Arch.* 446: 34-40, 2005 査読有り

[学会発表] (計 15 件)

1. 開 祐司 間葉組織の血管化制御-血管侵入バリアーの形成-. がん特定研究 5 領域合同シンポジウム、平成 22 年 1 月 14-15 日、東京
2. 開 祐司 血管侵入抵抗性障壁を作る細胞外環境. 第 17 回日本血管生物医学会シンポジウム、平成 21 年 10 月 8 日、東京
3. 開 祐司 結合組織の血管侵入抵抗性と軟骨形成. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会、平成 20 年 10 月 24 日、京都
4. 開 祐司 軟骨形成・維持とECM環境. 第 29 回日本炎症・再生医学会、平成 20 年 7 月 9 日、東京
5. Y. Hiraki Tissue-specific angiogenesis inhibitors in hypovascular connective tissues: chondromodulin-I and tenomodulin. The U. S. -JAPAN Cooperative Cancer Research Program Workshop 2008, March 19-21, 2008, Kyoto
6. 開 祐司 軟骨内骨化における血管侵入抵抗性の成立とコンドロモジュリンの作用. 第 11 回Vitamin K & Aging研究会、平成 20 年 2 月 16 日、東京
7. 開 祐司 骨・軟骨の形成と血管侵入抵抗性の成立. 第 7 回骨・軟骨 広島フォーラム (特別講演)、平成 20 年 2 月 14 日、広島
8. 開 祐司 関節軟骨の変性と修復. 第 4 回六甲カンファランス、平成 19 年 9 月 2 日、神戸
9. 伯野大彦、木村成卓、岡田保典、四津良

- 平、小川聡、開 祐司、福田恵一 血管新生抑制因子コンドロモジュリンIは正常弁に発現し弁の機能維持に働く. 第 28 回日本炎症・再生医学会、平成 19 年 8 月 2 日、東京
10. 開 祐司、宿南知佐 Aging-related shift of the angiogenic balance switch 第 8 回Aging Science Forum. 平成 19 年 4 月 5 日、大阪
  11. 宿南知佐、西崎有利子、近藤俊哉、開 祐司 骨・軟骨の血管化制御. 2006 年度農芸化学会シンポジウム平成 18 年 3 月 25 日~28 日、京都
  12. 開 祐司 軟骨由来血管新生抑制因子と骨・軟骨代謝. 第 14 回京都骨代謝研究会、平成 17 年 11 月 10 日、京都
  13. 開 祐司 軟骨細胞の分化と再生. 第 6 回運動器科学研究会、平成 17 年 8 月 27 日、静岡
  14. 宿南知佐 テノモジュリンと腱・靭帯形成. 第 37 回日本結合組織学会学術大会シンポジウム、平成 17 年 5 月 26~27 日、富山
  15. 開 祐司 間葉組織の血管化制御-the control of vascularity in mesenchymal tissues-. 第 6 回 Aging Science Forum、平成 17 年 4 月 9 日、大阪

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: テノモジュリンを有効成分とする腱断裂性疾患治療剤

発明者: 福田 恵一、開 祐司、宿南 知佐  
権利者: 福田 恵一、開 祐司、宿南 知佐

種類: 特許願

番号: C1-A0710

出願年月日: 2007 年 9 月 28 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/te01>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

開 祐司 (HIRAKI YUJI)

京都大学・再生医科学研究所・教授

研究者番号: 40144498

(2) 研究分担者

宿南 知佐 (SHUKUNAMI CHISA)

京都大学・再生医科学研究所・准教授

研究者番号: 60303905

近藤 俊哉 (KONDO SHUNYA)

京都大学・再生医科学研究所・助教

研究者番号: 80362523

(3) 連携研究者 なし