

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09782

研究課題名(和文)血管伸張の調節機構の解明による腫瘍血管の正常化方法の開発

研究課題名(英文)Elucidation of the regulatory mechanism of vascular morphology and development of methods to induce functional vascular structure

研究代表者

田村 潔美(Tamura, Kiyomi)

北海道大学・歯学研究院・助教

研究者番号：90399973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：血管新生は個体発生や組織・器官の成長に必須の生理的な現象である一方、腫瘍や慢性炎症性疾患等の発生や増悪にも関与している。よって、その調節メカニズムの解明は血管形成の基礎的な理解を深めるとともに、疾病の治療方法の開発に繋がる重要な課題である。本研究では血管を特徴づける形態変化の調節メカニズムに着目し、(1)血管新生におけるグリシンの作用とシグナル経路、(2)血管新生におけるPI3K-Akt-mTORシグナルとグリシンの相互作用、(3)血管壁細胞の分化マーカーであるSM22の血管内皮細胞における新たな役割、についての研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低用量グリシンは血管新生を促進する一方、高用量は血管新生を抑制することを示した。この効果は、血管内皮細胞への直接作用の他、VEGFやNOによる間接作用を介して作用し、さらにPI3K-Akt-mTORシグナルとの相互作用を持つことが示された。グリシンの用量依存的な二相性効果は、血管構造の異常を起こさず血管長だけを変化させるため、機能的血管の制御において有用であると考えられる。

SM22が血管内皮細胞の伸長機能に伴い発現し、血管伸長を抑制する分子であることを明らかにした。SM22の発現は、病的血管において増加することが知られている。本研究によって、病的血管におけるSM22の役割が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Angiogenesis is a physiological phenomenon essential for individual development and the growth of tissues and organs. However, it is also involved in the occurrence and exacerbation of diseases such as tumors and chronic inflammatory diseases. Thus, elucidating the regulatory mechanisms of angiogenesis is an important task that not only improve our basic understanding, but also leads to the development of therapeutic treatments for diseases. In this study, we focused on vascular morphological change and revealed three regulatory mechanisms of angiogenesis: (1) the role of glycine in angiogenesis and the signaling pathway, (2) the interaction between PI3K-Akt-mTOR signaling and glycine in angiogenesis, and (3) a new role for the smooth muscle differentiation marker, SM22, in endothelial cells.

研究分野：血管新生

キーワード：血管内皮細胞 グリシン PI3K Akt mTOR SM22 ゼブラフィッシュ 血管発生

1. 研究開始当初の背景

血管新生は、既存の血管から新しい血管が伸び出し血管ネットワークが広がる現象である。血管新生は個体発生や組織・器官の成長に必須の生理的な現象である一方、腫瘍や慢性炎症性疾患等の様々な病気の発生や増悪にも関与しており、疾患治療の効果にも大きな影響を与える。血管新生の進展には、血管内皮細胞の分化・増殖・形態変化などの複雑なプロセスが関与しており、それらの調節メカニズムの解明は、血管形成に対する基礎的な理解を深めるとともに、疾病の治療方法の開発に繋がることが期待されている。

癌治療における血管新生のアプローチには一見相反する二つの戦略が存在する。一つは血管新生を抑制することで腫瘍への栄養供給を停止し癌を消耗させるという抗血管新生療法であり、血管新生を強力に誘導する因子である血管内皮細胞増殖因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) を標的として、ペバシズマブ Bevacizumab (商品名: アバスチン、Avastin) 等の VEGF 阻害薬が開発されている。

腫瘍組織は VEGF を分泌し血管新生を誘導するが、腫瘍における病的血管は通常、成熟が不十分であり構造的な異常が多い。そのため抗癌剤が内部に浸透しにくく十分な薬効が得られない。そこでもう一つの血管に対するアプローチとして、病的血管を正常化し抗癌剤の輸送状態を改善するという戦略が提唱された。しかし血管の機能的正常化には多くの調節プロセスが関与しており、その標的は定まっていない。

転写因子 FOXO1 の欠損マウスは胎生期の血管構造の異常により死に至る (Furuyama et al., J. Biol. Chem., vol 279, p34741-34749, 2004)。そのため FOXO1 は、血管形成に重要な役割を持つと考えられているが、血管内皮細胞における調節メカニズムには不明な点が多い。FOXO1 を欠損した胚性幹細胞 (ES 細胞) から分化した血管内皮細胞は、高濃度の VEGF 刺激を受けても血管様の伸張形態を示さず、正常な血管形態を構築できない。私は、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mTOR) の複合体の一つである mTORC1 の阻害剤: Rapamycin, Everolimus の投与により、FOXO1 欠損血管内皮細胞の形態異常を回復できることを報告した (Tsuji-Tamura K et al. J Cell Sci., vol 129, p1165-1178, 2016)。また、ES 細胞由来の血管内皮細胞を用いた血管新生モデルを用いて、mTORC1 阻害剤、PI3K 阻害剤: LY294002、AKT 阻害剤: Akt inhibitor VIII の血管伸長への影響を調べた結果、血管伸長は低濃度 VEGF 環境では FOXO1 と mTOR を介する経路、高濃度 VEGF 環境では FOXO1 に非依存的な mTOR のみを介した経路によって制御されることを示した (J Cell Sci. 2016)。つまり、血管伸長は環境中の VEGF 濃度に依存して厳密に制御されており、少なくとも二種類の調節経路が相互依存的または独立的に関与している可能性があると考えられる。

病的血管新生の制御を行うにあたり、現在の主要な標的は VEGF であり、VEGF 機能のコントロールが治療戦略となっている。しかし、血管内皮細胞における VEGF の作用は生存、増殖、遊走、形態変化、血管透過性など多岐にわたるため、正常組織に影響せずに病的血管新生の治療を行うためには非常に厳密なコントロールが必要とされる。

これまでの研究結果から (J Cell Sci. 2016) mTORC1 阻害剤または PI3K-AKT 阻害剤を用いることにより、VEGF に直接的に手を加えずに血管伸長を促進できることを明らかにした。これらの阻害剤は、過剰な血管新生や血管の過形成を誘導することなく血管伸長を促進するため、機能的で成熟した血管の形成に有利であると考えられる。さらに、FOXO1 欠損による血管伸長異常の mTORC1 阻害剤による回復効果は、伸長形態の制御が血管の正常化に重要な役割を果たす可能性を示している。

2. 研究の目的

本研究では、機能的血管の誘導さらに病的血管構造の正常化に向けた取り組みとして、血管新生における特徴的な形態変化に着目し、その調節機構の解明を行う。

これまで血管内皮細胞の増殖・分化のメカニズムについて、多くの研究が報告されており、病的血管の治療においても増殖・分化のプロセスを中心に血管新生のコントロールが考えられてきた。しかし、研究開始当初の背景から、機能的な血管を形成するためには、血管内皮細胞が増殖・分化の段階から血管構造の形成に移行する形態変化のプロセスが大きく関与すると考えられる。また、血管新生における形態変化の基礎的なメカニズムの解析により得られる知見は、病的血管の正常化につながると期待できる。本研究の課題において、具体的には以下の三つの項目を検討した。

(1) 血管新生におけるグリシンの作用とシグナル経路の解明

- (2) 血管新生における PI3K-Akt-mTOR シグナルとグリシンの相互作用の解明
- (3) 血管壁細胞の分化マーカーである SM22 の血管内皮細胞における新たな役割の解明

3. 研究の方法

本研究では、培養細胞と実験動物の *in vitro* と *in vivo* の実験系を用いて、主に血管形態の調節に関わるメカニズムの解析を行った。実験方法として以下を用いた。

- (1) 血管新生におけるグリシンの作用とシグナル経路の解明
- (2) 血管新生における PI3K-Akt-mTOR シグナルとグリシンの相互作用の解明

(1)(2)- . ゼブラフィッシュを用いた血管発生の観察

血管発生のモデル生物としてトランスジェニックゼブラフィッシュ系統 Tg(fli1a:Myr-mCherry)ncv1 を用いることとした。このゼブラフィッシュ系統は、血管内皮細胞で特異的に赤色蛍光 (Myr-mCherry) を発現するため、蛍光顕微鏡下で血管発生をリアルタイムで観察することが可能である。飼育水に混和することで、ゼブラフィッシュ胚に様々な濃度のグリシンを作用させ、グリシンの血管発生における影響を解析した。また関連するシグナルの阻害剤を、単独またはグリシンと共に添加し、その相互作用を解析した。

(1)(2)- . ゼブラフィッシュの遺伝子発現の解析

グリシン又は各種阻害剤を作用させたゼブラフィッシュ胚から RNA を抽出し RT-PCR を行うことで、血管新生に関連する遺伝子の発現の解析を行った。

(3) 血管壁細胞の分化マーカーである SM22 の血管内皮細胞における新たな役割の解明

(3)- . F10-EGFP/TagIn-DsRed.T4 ES 細胞を用いた血管新生モデルの解析

以前の研究において (J Cell Sci. 2016) 血管内皮細胞特異的エンハンサーによって EGFP 蛍光を、血管平滑筋細胞分化マーカーである SM22 のプロモーターによって DsRed.T4 を発現する分化特異的ニ重蛍光マウス ES 細胞 (F10-EGFP/TagIn-DsRed.T4 ES cells) を作成している。この ES 細胞に由来する血管前駆細胞を OP9 ストローマ細胞上に播種することで、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞に分化させることができる (OP9 共培養系)。

(3)- . F10-EGFP/TagIn-DsRed.T4 ES 細胞における免疫染色

ES 細胞の血管新生モデルとして、OP9 共培養系と三次元培養の二種類の培養系を用い、免疫染色により血管内皮細胞と血管平滑筋細胞への分化と SM22 の発現を解析した。OP9 共培養系においては、VEGF の投与による血管内皮細胞の血管コード様構造の形成と血管内皮細胞分化を確認した。三次元培養では、ES 細胞由来血管前駆細胞の凝集塊を形成しタイプ 1 コラーゲンゲル内に埋入して VEGF 投与下で培養した。凝集塊から伸び出す細長い血管様構造を免疫染色することで、ES 細胞分化系での SM22 発現の確定とした。

(3)- . 正常初代血管内皮細胞における SM22 発現の解析

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて正常ヒト血管内皮細胞での解析を行った。HUVEC は通常の二次元培養では円形であり SM22 をほとんど発現しない。一方、タイプ 1 コラーゲンゲル内に埋入した VEGF 投与下での培養 (三次元培養) では、細長い伸長形態を示す。二次元培養と三次元培養での HUVEC において、SM22 の mRNA と蛋白質の発現を比較した。

(3)- . 胎生期マウスの血管内皮細胞における SM22 発現の解析

胎生 11.5 日目のマウス胚を用いて、Single cell RNA-sequence 解析を行い、血管内皮細胞における SM22 の遺伝子発現を検討した。Whole mount immunostaining により SM22 のタンパク質発現を解析した。

(3)- . SM22 とそのアイソフォームの機能解析

SM22 には 3 つのアイソフォーム (SM22, TAGLN2, TAGLN3) が存在する。HUVEC での発現を検討し、形態変化の影響を検討した。また、ゲノム編集 (CRISPR-Cas システム) による SM22 アイソフォームの一重・三重ノックアウトを行い、三次元サンドイッチ培養による血管新生の解析、Scratch Wound Healing Assay による遊走能の解析、MTT assay による増殖能の解析を行った。

4. 研究成果

(1) 血管新生におけるグリシンの作用とシグナル経路の解明

非必須アミノ酸であるグリシンは、癌血管新生を抑制する分子として報告されている。しかし、グリシンが血管形成を促進し、また血管保護に働くという報告も存在する。つまり、これまでのグリシンの研究では、血管新生を抑制又は促進するという矛盾する結果が報告されている。そこで、「グリシン濃度の違いが矛盾した作用に影響しているのではないか？」という仮説を立て、ゼブラフィッシュの血管形成へのグリシンの作用を解析した。

血管特異的に蛍光を発現するゼブラフィッシュ胚の飼育水に低濃度から高濃度までの広い範囲でグリシンを投与し血管発達への効果を解析した。血管新生の測定には、体節間血管 (Intersegmental vessel, ISV) を用いた。ISV は、背側大動脈 (Dorsal aorta, DA) から一定間隔で出現し背側に伸長し、背側縦吻合血管 (dorsal longitudinal anastomotic vessels, DLAV) に合流する。そのため ISV の観察により血管新生が可視化できる。グリシン濃度 500 mM 以上では発育・成長障害が起こり、600 mM では全ての胚が死滅した。そこで発育異常が見られなかった、400 mM 以下のグリシンへの暴露群を比較した結果、低濃度 (10, 100 mM) グリシンでは血管長が増加する一方、高濃度 (400 mM) では血管長の減少が見られた。これらの結果から、グリシンは、血管発達において用量依存的な二相性効果を持つことが明らかになった。

低・高濃度グリシンの促進・抑制作用はそれぞれグリシントランスポーター阻害剤 (Sarcosine, Bitopertin) とグリシン受容体阻害剤 (Strychnine) によって抑制された。そのため、投与したグリシンは、これらを介して血管新生に作用していると考えられる。グリシントランスポーターとグリシン受容体は、ゼブラフィッシュ血管内皮細胞においても発現することが報告されており、投与したグリシンが直接血管内皮細胞に作用する可能性があると考えられる。

VEGF と一酸化窒素 (Nitric oxide, NO) は様々な細胞種から産生され、血管新生を調節する因子であり、ゼブラフィッシュにおいても類似の働きを持つことが知られている。そこで、VEGF と NO の合成酵素である NOS の遺伝子発現をゼブラフィッシュ全胚で解析した。低濃度グリシンでは、vegfaa と nos2a の発現が増加し、高濃度グリシンでは nos2a の発現が低下することが明らかになった。これらの発現変化は、グリシントランスポーター阻害剤とグリシン受容体阻害剤によるグリシン作用の阻害効果にもほぼ一致していた。これらの結果から、グリシンによる血管新生の調節には、血管内皮細胞に対する直接的な経路だけでなく、VEGF、NOS の発現を介した間接的な経路が関与する可能性が示唆された。

血管新生を強力に誘導する VEGF シグナルの直接的な変化はしばしば血管構造の異常を引き起こす。強制的な活性化は過剰血管や過剰枝の形成を誘導し、強制的な抑制は、血管数の減少を引き起こす。本研究で明らかになった、グリシンの用量依存的な二相性効果は、血管の長さに影響する一方、血管数には作用せず形態異常も示さなかった。血管新生におけるグリシンの作用は、穏やかであり、血管構造の異常を起こさず血管長だけを変化できるという点で機能的血管の構築に有益であると考えられる。

(2) 血管新生における PI3K-Akt-mTOR シグナルとグリシンの相互作用の解明

in vivo の血管新生における PI3K-Akt-mTOR シグナルの役割を解析するため、血管特異的に蛍光を発現するゼブラフィッシュ胚の飼育水に 5, 10, 50 mM の PI3K 阻害剤: LY294002、Akt 阻害剤: Akt inhibitor VIII、mTORC1 阻害剤: Rapamycin、Everolimus、mTORC1/C2 阻害剤: KU0063794 を投与し、体節間血管 (ISV) の観察により血管発達への効果を解析した。LY294002 (50 mM) の投与では胚発生が阻害され生存率が低下したが、それ以外は生存可能であり発育異常は見られなかったため、これらを比較に用いた。PI3K-Akt、mTORC1、mTORC1/C2 シグナルの阻害によりいずれも ISV の血管数と血管長は減少した。

低濃度又は高濃度グリシンと PI3K-Akt-mTOR シグナル阻害剤を同時に作用させたところ、低濃度グリシンの血管長の促進効果は、PI3K-Akt-mTOR シグナルの阻害により抑制された。また高濃度グリシンによる血管長の抑制効果は、PI3K、mTOR シグナルの阻害によりさらに抑制され、血管数の減少が見られた。

低濃度グリシンでは vegfaa と nos2a の発現が増加するが、KU0063794 による mTORC1/C2 の阻害により、これらの遺伝子発現の増加は阻害された。また、高濃度グリシンでは nos2a の発現が減少するが、mTORC1/C2 の阻害により、nos2a 発現はさらに減少した。

これらの結果は、PI3K-Akt-mTOR シグナルが胎生期の血管発達に必要であることを明らかにし、さらにグリシンの用量依存的な二相性効果と相互作用する可能性を示した。

(3) 血管壁細胞の分化マーカーである SM22 の血管内皮細胞における役割の解明

本研究において、血管内皮細胞の伸長機能を抑制し血管新生を阻害する新たな分子として SM22 (TAGLN, Transgelin) を発見した。SM22 は、機能の詳細が不明なアクチン結合タンパク質であり、平滑筋系統に豊富なため平滑筋分化マーカーとして広く知られている。そのため、SM22 の血管内皮細胞における発現は、上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transformation, EMT) による病的な現象であるとされていた。しかし、血管内皮細胞特異的エンハンサーによって EGFP 蛍光を、血管平滑筋細胞分化マーカーである SM22 のプロモーターによって DsRed.T4 を発現する分化特異的三重蛍光マウス ES 細胞 (F10-EGFP/TagIn-DsRed.T4 ES cells) を用いた血管新生モデルの解析によって、血管平滑筋だけでなく、伸長形態に変化した血管内皮細胞においても SM22 が高発現することが示された。これまでの報告のとおり、通常培養における ES 細胞由来の血管内皮細胞の SM22 発現はほとんど見られない。しかし高濃度 VEGF を投与して血管伸長を誘導すると SM22 のプロモーター活性が促進し、SM22 タンパク質の発現が増加した。

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) は通常の二次元培養では円形の細胞形態であり、SM22 をほとんど発現しない。しかし、コラーゲンゲルにおける三次元培養では、細長い伸長形態が誘導され、SM22 の mRNA と蛋白質の発現レベルが増加した。これらの結果から、マウス ES 細胞由来血管内皮細胞また正常ヒト血管内皮細胞のいずれにおいても、血管内皮細胞の伸長変化に伴い SM22 の発現が誘導されることが明らかになった。

血管内皮細胞における *in vivo* での SM22 の発現を同定するため、胎生期マウスの解析を行った。Single cell RNA-sequence 解析により動脈と静脈の各血管内皮細胞クラスターにおいて、SM22 の遺伝子発現が検出された。特に、動脈での SM22 発現が顕著であった。また Whole mount immunostaining により、胎生 11.5 日のマウス胚の前脚の血管内皮細胞において SM22 タンパク質の発現が観察された。これら *in vitro* と *in vivo* の解析によって、血管内皮細胞における SM22 の存在が同定された。

SM22 の血管内皮細胞における機能を解析するため、ゲノム編集を用いて HUVEC の SM22 のノックアウトを行った。SM22 には、他のアイソフォーム: TAGLN2, TAGLN3 があり、血管内皮細胞はこれら 3 つのアイソフォームを発現している。そのため、SM22, TAGLN2, TAGLN3 のシングル又はトリプルノックアウトを行い血管新生に関わる以下の細胞機能の解析をおこなった。

・三次元サンドイッチ培養による血管新生の解析

SM22, TAGLN2, TAGLN3 の各シングルノックアウトはいずれも血管長を増加させた。この血管長の増加作用は、トリプルノックアウトによりさらに増強された。また、血管数はシングルノックアウトでは変化しないが、トリプルノックアウトでは有意に増加した。これらの結果から、SM22 の 3 つのアイソフォームは血管内皮細胞において重複した機能を持ち、いずれも血管新生の抑制に働くことが示唆された。

・Scratch Wound Healing Assay による遊走能の解析

SM22, TAGLN2, TAGLN3 の各シングルノックアウトによって遊走能が亢進した。遊走能の亢進は、トリプルノックアウトによりさらに増強された。

・MTT アッセイによる増殖能の解析

細胞増殖能は、SM22, TAGLN2, TAGLN3 の各シングルノックアウト、またトリプルノックアウトによる変化は見られなかった。

SM22, TAGLN2, TAGLN3 の欠損は、血管内皮細胞の細胞増殖に影響しない一方、血管伸長を促進する。よって、SM22 アイソフォームは血管内皮細胞の伸長変化を抑制することで血管新生を阻害する働きを持つと考えられる。SM22 の 3 つのアイソフォームにおいて、SM22 は血管伸長に伴い発現が増加する一方、TAGLN2, TAGLN3 は細胞形態にかかわらず発現している。よって、SM22 が血管新生に従い発現する因子であるのに対し、TAGLN2, TAGLN3 は比較的恒常的に発現する因子であると考えられる。

SM22 とそのアイソフォームは腫瘍や糖尿病などの病的血管新生において発現が増加することが報告されており、これらの病への関与が示唆されている。本研究での解析は、血管内皮細胞における SM22 の生理的な役割を明らかにすると共に、病的な血管新生を制御する分子メカニズムの解明にも貢献すると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tsuji Tamura Kiyomi, Tamura Masato	4. 巻 596
2. 論文標題 Basic fibroblast growth factor uniquely stimulates quiescent vascular smooth muscle cells and induces proliferation and dedifferentiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1686 ~ 1699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.14345	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsuji-Tamura Kiyomi, Morino-Koga Saori, Suzuki Shingo, Ogawa Minetaro	4. 巻 134
2. 論文標題 The canonical smooth muscle cell marker TAGLN is present in endothelial cells and is involved in angiogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs254920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.254920	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Tatsuya, Fujita Naomasa, Tsuji-Tamura Kiyomi, Kitagawa Yoshimasa, Fujisawa Toshiaki, Tamura Masato, Sato Mari	4. 巻 11
2. 論文標題 Osteocytes as main responders to low-intensity pulsed ultrasound treatment during fracture healing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89672-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tsuji-Tamura Kiyomi, Sato Mari, Fujita Misato, Tamura Masato	4. 巻 527
2. 論文標題 Glycine exerts dose-dependent biphasic effects on vascular development of zebrafish embryos	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 539 ~ 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.04.098	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji-Tamura Kiyomi、Sato Mari、Fujita Misato、Tamura Masato	4. 巻 529
2. 論文標題 The role of PI3K/Akt/mTOR signaling in dose-dependent biphasic effects of glycine on vascular development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 596 ~ 602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.06.085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji-Tamura Kiyomi、Ogawa Minetaro	4. 巻 38
2. 論文標題 Morphology regulation in vascular endothelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-018-0083-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 1. 田村-辻 潔美
2. 発表標題 平滑筋マーカーであるSM22の血管内皮細胞における新たな役割
3. 学会等名 第8回 北大・部局横断シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 2. 田村-辻 潔美、田村 正人
2. 発表標題 bFGFは静止期の血管平滑筋細胞を特異的に刺激し増殖と脱分化を誘導する
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村-辻 潔美, 古賀 沙緒里, 小川 峰太郎
2. 発表標題 平滑筋マーカーとして知られるSM22は血管内皮細胞の伸長機能を抑制し血管新生を負に制御する
3. 学会等名 第43回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村-辻 潔美
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ血管発生におけるグリシンの用量依存的二相性効果
3. 学会等名 第7回ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村-辻 潔美
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ血管発生におけるグリシンの用量依存的二相性効果
3. 学会等名 第7回 北大・部局横断シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田 尚正, 田村-辻 潔美, 田村 正人, 佐藤 真理
2. 発表標題 RNA-sequencing を用いた骨細胞におけるメカニカルストレス応答機構の解析
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村-辻 潔美、佐藤 真理、田村 正人
2. 発表標題 血管発生におけるグリシン二相性効果に関与するシグナル伝達経路
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuya shimizu, Naomasa Fujita, Mari Sato, Kiyomi Tsuji-Tamura, Yoshimasa Kitagawa, Toshiaki Fujisawa, Masato Tamura
2. 発表標題 Osteocytes as main responders to Low Intensity Pulsed Ultrasound for the treatment of fracture healing
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), 2020.9.11-15, virtual event (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水 達哉, 佐藤 真理, 田村-辻 潔美, 藤田 尚正, 北川 善政, 田村 正人
2. 発表標題 骨細胞はメカニカルストレスに应答して骨折治癒を促進する。
3. 学会等名 2019年度 日本農芸化学会 北海道支部第1回講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 達哉, 佐藤 真理, 藤田 尚正, 田村-辻 潔美, 北川 善政, 田村 正
2. 発表標題 骨細胞はメカニカル刺激に应答して骨折治癒を促進する。
3. 学会等名 第58回 日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田村-辻 潔美、 田村 正人
2. 発表標題 mTORC1/mTORC2阻害剤による血管内皮細胞の増殖と伸張の抑制
3. 学会等名 第5回北海道大学部局横断シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田村-辻潔美, 田村 正人, 小川峰太郎
2. 発表標題 血管内皮細胞の細胞骨格と細胞伸張に対するmTORC1/mTORC2阻害剤の抑制効果
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村-辻 潔美, 田村 正人
2. 発表標題 血管内皮細胞におけるmTORC1/mTORC2阻害剤の効果
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------