

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19475

研究課題名（和文）腫瘍血管の「発芽起点」を生み出す、複合的環境因子のイメージング解析

研究課題名（英文）Bioimaging analysis of tumor microenvironmental factors that causes induction of "sprouting origin" of tumor blood vessel

研究代表者

木戸屋 浩康（Kidoya, Hiroyasu）

大阪大学・微生物病研究所・准教授

研究者番号：00543886

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：がん組織の増大には血管を介した酸素や栄養分の供給が必須であることから、腫瘍血管の形成を抑制する血管新生阻害剤の開発が進められてきた。特に、血管新生の中心分子であるVEGFに対しては阻害剤の開発が積極的に進められてきたが、その治療効果はわずかに癌患者の生存期間を延長させるのみであった。本研究では血管新生阻害剤によるがん治療の効果が限定的である理由に迫るため、腫瘍血管新生の誘導に關与する微小環境の解析を進めた。生体イメージ系にて腫瘍血管形成の過程を解析すると、血管新生の起点となる血管の発芽には腫瘍微小環境の変動が關与することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんは日本人の主な死因であることから、治療法の開発が社会的に重要な課題とされている。効果的な治療法として、腫瘍組織に栄養・酸素を供給する血管を断つという「兵糧攻め」のコンセプトに基づいた「血管抑制療法」がある。しかしながら、血管形成阻害剤を用いた臨床治療の効果は限定的であり、期待されたような成果は得られていない。本研究では生体内イメージング解析を用いて腫瘍微小環境のダイナミクスを明らかにするという新しい切り口でその原因の解明を進めた。その成果により解明された「発芽起点」の形成機構は、既存の血管新生阻害両方の効果を改善させ、革新的な腫瘍血管抑療法の開発へと繋がる可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）：The supply of oxygen and nutrients through blood vessels is necessary for the growth of tumor tissue. Therefore, anti-angiogenesis drugs that suppress the formation of tumor blood vessels have been developed. In particular, inhibitors of VEGF, the central molecule of angiogenesis, have been developed. However, these drugs only slightly prolong the survival of cancer patients. In this study, we analyzed the microenvironment involved in the induction of tumor angiogenesis in order to clarify the reason why the therapeutic effect of angiogenesis inhibitors is not sufficient. Analysis of the process of tumor angiogenesis using an in vivo imaging system revealed that changes in the tumor microenvironment induce sprouting of tumor angiogenesis.

研究分野：血管生物学

キーワード：血管新生 生体イメージング 腫瘍微小環境

1. 研究開始当初の背景

がんは日本人の死因の第 1 位となっており、治療法の開発は社会的に重要な課題とされている。外科的な切除が不可能ながんに対しては化学療法・放射線療法が行われているが、腫瘍細胞の完全な排除は困難である。そのため、より効果的な治療法の開発が求められているが、その一つに、腫瘍組織に栄養・酸素を供給する血管を断つという「兵糧攻め」のコンセプトに基づいた「血管新生阻害療法」がある。しかしながら、VEGF を標的とした血管新生阻害剤の臨床における治療効果は、わずかに生存期間を延長させるのみであった。腫瘍の増殖に血管形成が必須であることに疑問の余地は無いが、これまでの血管新生阻害剤が治療効果を示さない理由については明らかになっていない。本研究では腫瘍血管の「発芽起点」に着目し、その制御機構を新しい切り口から解析することで、新概念に基づく血管形成阻害剤の開発を目指す。

腫瘍組織において、新規の血管は血管新生と呼ばれる過程によって主に形成される。血管新生とは、既存の血管から新しい血管が「発芽」して、無血管領域へと伸長していく過程である (Ferrara N, et al. Nat Med. 2003)。これまでに、腫瘍血管新生に対する基礎研究が盛んに行われており、VEGF (血管内皮細胞増殖因子) や Dll4-Notch 系を始めとする多くの分子が同定されている。しかしながら、これらの分子群を阻害しても「発芽による血管新生」を完全に抑制できず、血管の発芽を制御するメカニズムには不明な点が多い。

2. 研究の目的

血管新生阻害剤が治療効果を示さない理由としては、これまでの治療薬が成長因子等に対する分子標的薬のみであるためと考えた。つまり、血管新生を抑制するためには血管新生の芽が出る場所である「発芽起点-sprouting spot-」の阻害することが重要であり、その実現にはこの発芽起点を決める環境因子を同定することが求められる。しかしながら、血管の発芽は動的なプロセスであるがために、旧来の組織学的な解析では全容を解明することは不可能であった。本研究では、生体イメージング技術の活用によって「発芽起点 : sprouting spot」を可視化することでメカニズムの解明に挑んだ。

我々は動的な腫瘍血管新生の解析を可能にするため、腫瘍組織の生体イメージング系の確立に取り組み、世界に先駆けて腫瘍組織内の血管新生を長時間(72 時間~)に渡って観察可能にした。血管の発芽は、血管新生誘因子が豊富な腫瘍中心部に向かって生じると考えられていたが、予想に反して「発芽起点」はランダムな部位にて発生する様子が観察された。このような不規則性は VEGF などの分泌因子による単純な濃度勾配では説明できず、周辺環境の変化や血管内皮細胞の状態変化が関与していると予想される。本研究では、「発芽起点」の選択機構について、癌微小環境からの物理的な刺激を変化させるアプローチや、細胞の動態を可視化して制御することで検証する。本研究の成果は、これまでの VEGF シグナルを標的とした癌治療の概念を覆すことが予想され、新概念に基づく腫瘍血管を標的とした癌治療法の開発に繋がると期待できる。

3. 研究の方法

我々がこれまでに進めてきた 2 光子励起顕微鏡と血管イメージングマウス (Apelin-tdTomato BAC Tg マウス) を用いた生体イメージ系による腫瘍血管形成の過程の観察から、血管の発芽部位となる血管内皮細胞は腫瘍血管の中で無作為に選出されることを見出している。さらには、発芽後にそのまま伸長していくものと退縮しているものが不規則に生じ、その結果として歪で蛇行した腫瘍血管が形成されることが明らかになっていた。これらの観察結果から、腫瘍血管新生の発芽を生み出す特殊なメカニズムが存在するのではと考え、以下に示すような時間空間的な解析を進めた。

(1) 「発芽起点」を生み出す物理的刺激的の検討

腫瘍微小環境の「組織の硬さ」の変遷は、腫瘍血管に対して物理的な刺激を常に与えていると予想される。腫瘍組織内ではコラーゲン線維の量が「組織の硬さ」を決めているため、セカンドハーモニックジェネレーション現象を利用してコラーゲン線維の可視化に取り組んだ。血管イメージングマウス (Apelin-tdTomato BAC Tg マウス) の頭蓋内へ GL261 神経膠腫細胞、CT2A 神経膠腫細胞、LLC 肺がん細胞を移植して血管形成過程を多光子励起顕微鏡にて撮影した。取得した動画データを元に、コラーゲン線維量の変遷が、血管の「発芽起点」の選択に関連しているかを Volocity 解析ソフト (PerkinElmer) にて数理的に評価を進めた。

また、組織の硬さが「発芽起点」を制御しているかを明確に示すため、人為的に腫瘍組織の硬さを変化させて検討を行った。方法としては、N-cadherin 遺伝子を過剰に発現させることで細胞接着が強固となる GL261 癌細胞 (GL-Ncad) を作成して細胞塊を形成させ、通常の GL261 癌細胞の細胞塊と混合して血管イメージングマウスに移植した。これらの腫瘍細胞には GFP をそれぞれ導入しており、多光子励起顕微鏡での観察時に区別できるようにした。GL-Ncad の周囲では細胞間接着が強くなることで組織の硬さが増すため、硬さの違いによる「発芽起点」の形成が評価

可能となると考えた。

(2) 細胞状態が「発芽起点」の選択に与える影響

2 光子励起顕微鏡による腫瘍血管形成過程の生体イメージ解析を進めたところ、血管発芽が周囲の細胞の動きと連動していることに気付いた。実際に相関が認められるかを検討するため、観察系を構築して解析した。まず、GL261 神経膠腫細胞、CT2A 神経膠腫細胞、LLC 肺がん細胞に蛍光タンパク (EGFP) の発現ベクターを遺伝子導入した。これらの細胞を血管イメージングマウス (Apelin-tdTomato BAC Tg マウス) の頭蓋内へ移植し、癌細胞と血管内皮細胞の両者を観察可能な系を構築した。さらに、腫瘍組織内の線維芽細胞の動態が血管の発芽に与える影響を解析するため、線維芽細胞のイメージングマウスの準備を進めた。線維芽細胞に特異的に発現する血小板由来増殖因子 受容体 (PDGFR-) のプロモーター下で EGFP を発現するマウス (Pdgfra-EGFP Tg) および Collagen Type I Alpha 1 のプロモーター下で EGFP を発現するマウス (Col1a1-EGFP Tg) を入手し、前述した蛍光タンパクを発現するがん細胞を頭蓋内にすることで移植し生体内イメージング解析が可能となる系を構築して解析を進めた。

4 . 研究成果

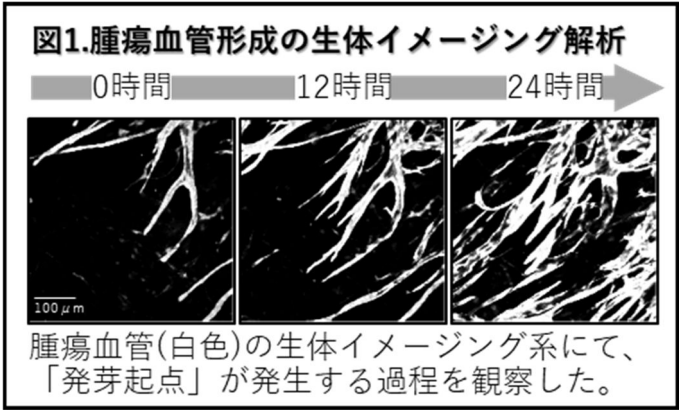
(1) 「発芽起点」を生み出す物理的刺激の検討

血管イメージングマウス (Apelin-tdTomato BAC Tg マウス) の頭蓋内に GL261 神経膠腫細胞、CT2A 神経膠腫細胞および LLC 肺がん細胞をそれぞれ移植し、7 日後に腫瘍組織の変化を多光子励起顕微鏡にて撮影した (図 1)。その結果、腫瘍組織の増大に伴って血管が遠心性に伸長する様子が確認された。これまで、血管新生では腫瘍の中心部に向かって伸長すると考えられていたが、実際の腫瘍組織ではその逆であることが示された。

つまり、癌細胞の増殖は腫瘍組織の辺縁部で認められるが、それを追いかけるように血管が伸長することが示された。このデータを (PerkinElmer、研究室保有) にて解析したところ、有意な相関性が確認出来ており、数理モデルの作成を進めている。さらに、組織の硬さが「発芽起点」を制御しているかを明確に示すため、N-cadherin 遺伝子を過剰発現させた GL261 癌細胞 (GL-Ncad) を作成して血管イメージングマウスに移植し観察を行った。その結果、GL-Ncad によって形成される腫瘍部分では血管の発芽が減少しており、GL-Ncad によって強固になった細胞間接着による組織の硬さの増加が、「発芽起点」の形成に影響をあたえていることが示された。

(2) 細胞状態が「発芽起点」の選択に与える影響

血管発芽が周囲の細胞の動きと連動しているかを解析するため、蛍光タンパク (EGFP) を発現する GL261 神経膠腫細胞、CT2A 神経膠腫細胞、LLC 肺がん細胞を遺伝子導入にて作成した。これらの細胞を血管イメージングマウス (Apelin-tdTomato BAC Tg マウス) の頭蓋内へ移植し、癌細胞と血管内皮細胞の両者を観察可能な系を構築して観察を行った。その結果、癌細胞は腫瘍組織の辺縁部で増殖しながら複雑に動きを示しており、その動きに呼応するように血管発芽と伸長が起きている様子が確認できた。この結果は、癌細胞によって持たされる組織内の物理的な力が、血管新生を進める一因となることを示唆している。さらに、腫瘍組織内の線維芽細胞の動態が血管の発芽に与える影響を解析するため、線維芽細胞のイメージングマウスである Pdgfra-EGFP Tg および Col1a1-EGFP Tg を理化学研究所バイオリソース研究センターから入手した。これらの線維芽細胞イメージングマウスの頭蓋内に作成した EGFP 蛍光タンパクを発現するがん細胞を移植し、生体内イメージング解析を進めている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Komabayashi-Suzuki Mariko, Yamanishi Emiko, Watanabe Chisato, Okamura Megumi, Tabata Hidenori, Iwai Ryota, Ajioka Itsuki, Matsushita Jun, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki, Okamoto Tadashi, Kinoshita Kazuo, Ichihashi Masamitsu, Nagata Koh-ichi, Ema Masatsugu, Mizutani Ken-ichi	4. 巻 29
2. 論文標題 Spatiotemporally Dependent Vascularization Is Differently Utilized among Neural Progenitor Subtypes during Neocortical Development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1113 ~ 1129.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.09.048	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 Jia Weizhen, Hsieh Han-Yun, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki	4. 巻 129
2. 論文標題 Embryonic expression of GINS members in the development of the mammalian nervous system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104465 ~ 104465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2019.104465	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 Kivela Riikka, Hemanthakumar Karthik Amudhala, Vaparanta Katri, Robciuc Marius, Izumiya Yasuhiro, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki, Peng Xuyang, Sawyer Douglas B., Elenius Klaus, Walsh Kenneth, Alitalo Kari	4. 巻 139
2. 論文標題 Endothelial Cells Regulate Physiological Cardiomyocyte Growth via VEGFR2-Mediated Paracrine Signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 2570 ~ 2584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036099	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 該当する

1. 著者名 Kidoya Hiroyasu, Muramatsu Fumitaka, Shimamura Teppei, Jia Weizhen, Satoh Takashi, Hayashi Yumiko, Naito Hisamichi, Kunisaki Yuya, Arai Fumio, Seki Masahide, Suzuki Yutaka, Osawa Tsuyoshi, Akira Shizuo, Takakura Nobuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09028-w	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 Naito Hisamichi, Iba Tomohiro, Wakabayashi Taku, Tai-Nagara Ikue, Suehiro Jun-ichi, Jia Weizhen, Eino Daisuke, Sakimoto Susumu, Muramatsu Fumitaka, Kidoya Hiroyasu, Sakurai Hiroyuki, Satoh Takashi, Akira Shizuo, Kubota Yoshiaki, Takakura Nobuyuki	4. 巻 48
2. 論文標題 TAK1 Prevents Endothelial Apoptosis and Maintains Vascular Integrity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 151 ~ 166.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2018.12.002	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 Eino Daisuke, Tsukada Yohei, Naito Hisamichi, Kanemura Yonehiro, Iba Tomohiro, Wakabayashi Taku, Muramatsu Fumitaka, Kidoya Hiroyasu, Arita Hideyuki, Kagawa Naoki, Fujimoto Yasunori, Takara Kazuhiro, Kishima Haruhiko, Takakura Nobuyuki	4. 巻 78
2. 論文標題 LPA4-Mediated Vascular Network Formation Increases the Efficacy of Anti-PD-1 Therapy against Brain Tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 6607 ~ 6620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-0498	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 Yamakawa Daishi, Jia Weizhen, Kidoya Hiroyasu, Hosojima Shoko, Torigata Miku, Zhang Li, Takakura Nobuyuki	4. 巻 188
2. 論文標題 Visualization of Proliferative Vascular Endothelial Cells in Tumors in Vivo by Imaging Their Partner of Sld5-1 Promoter Activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1300 ~ 1314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.01.015	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 Ichijo R., Kabata M., Kidoya H., Muramatsu F., Ishibashi R., Abe K., Tsutsui K., Kubo H., Iizuka Y., Kitano S., Miyachi H., Kubota Y., Fujiwara H., Sada A., Yamamoto T., Toyoshima F.	4. 巻 7
2. 論文標題 Vasculature-driven stem cell population coordinates tissue scaling in dynamic organs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabd2575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd2575	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 Tsukada Yohei, Muramatsu Fumitaka, Hayashi Yumiko, Inagaki Chiaki, Su Hang, Iba Tomohiro, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 An in vivo model allowing continuous observation of human vascular formation in the same animal over time	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80497-6	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 Muramatsu Masashi, Nakagawa Suguru, Osawa Tsuyoshi, Toyono Tetsuya, Uemura Akiyoshi, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki, Usui Tomohiko, Ryeom Sandra, Minami Takashi	4. 巻 40
2. 論文標題 Loss of Down Syndrome Critical Region-1 Mediated-Hypercholesterolemia Accelerates Corneal Opacity Via Pathological Neovessel Formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2425 ~ 2439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.315003	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 該当する

1. 著者名 Tsukamoto Kentaro, Shinzawa Naoaki, Kawai Akito, Suzuki Masahiro, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki, Yamaguchi Hisateru, Kameyama Toshiki, Inagaki Hidehito, Kurahashi Hiroki, Horiguchi Yasuhiko, Doi Yohei	4. 巻 11
2. 論文標題 The Bartonella autotransporter BafA activates the host VEGF pathway to drive angiogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-17391-2	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 Maruyama Kenta, Kidoya Hiroyasu, Takemura Naoki, Sugisawa Erika, Takeuchi Osamu, Kondo Takeshi, Eid Mohammed Mansour Abbas, Tanaka Hiroki, Martino Mikael M., Takakura Nobuyuki, Takayama Yasunori, Akira Shizuo, Vandenbon Alexis, Kumagai Yutaro	4. 巻 32
2. 論文標題 Zinc Finger Protein St18 Protects against Septic Death by Inhibiting VEGF-A from Macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107906 ~ 107906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107906	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 該当する

1. 著者名 Hsieh Han Yun, Jia Weizhen, Jin Ze cheng, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki	4. 巻 111
2. 論文標題 High expression of PSF1 promotes drug resistance and cell cycle transit in leukemia cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2400 ~ 2412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14452	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 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 腫瘍血管形成の真実に迫るレトロスペクティブ4Dイメージング解析
3. 学会等名 大阪大学タンパク質研究所セミナー「がん研究の新機軸」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 造血幹細胞の恒常性維持に必須となる転写ネットワーク制御機構の解明
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 癌微小環境遷移への適応を導く腫瘍血管のダイナミクス
3. 学会等名 第8回 生命科学阿波おどりシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 血管形成の時空間的ダイナミクスを司る新規ミエロイド系細胞群の同定
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 白血病の発症に関する新規の転写ネットワーク制御機構の解明
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 血管新生阻害薬への治療抵抗性を生む腫瘍血管のダイナミクス
3. 学会等名 関西血管生物研究会2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 腫瘍血管を形成する新規機構「血管内皮滑走」の解析
3. 学会等名 アステラス病態代謝研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康、村松 史隆、林 弓子、黄瀬 一慶、高倉 伸幸
2. 発表標題 アンジオクラインファクターが保つ組織微小環境の調和
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 生体内イメージング解析から迫る腫瘍血管形成の未知なるダイナミクス
3. 学会等名 第1回日本癌学会若手の会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木戸屋 浩康、島村 徹平、國崎 祐也、村松 史隆、林 弓美子、高倉 伸幸
2. 発表標題 造血幹細胞のがん化に関するリボヌクレアーゼの同定
3. 学会等名 第6回がん代謝研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyasu Kidoya, Yumiko Hayashi, Fumitaka Muramatsu, Nobuyuki Takakura
2. 発表標題 Molecular and Cellular Mechanisms for the Regulation of Arterial and Venous Vascular Structure
3. 学会等名 20th International Vascular Biology Meeting 2018 (IVBM2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木戸屋 浩康、村松 史隆、島村 徹平、國崎 祐也、高倉 伸幸
2. 発表標題 白血病の進展を制御する骨髄腫瘍血管の解析
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム若手支援技術講習会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyasu Kidoya, Teppei Shimamura, Yumiko Hayashi, Fumitaka Muramatsu, Weizhen Jia, Nobuyuki Takakura
2. 発表標題 Regnase-1 decides the fate of hematopoietic stem cells by regulating the balance between differentiation and proliferation
3. 学会等名 The 16th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 腫瘍血管形成の時間軸を埋めるレトロスペクティブ4Dイメージング
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 Reg1による造血幹細胞の恒常性維持機構の解析
3. 学会等名 CVMW2018心血管代謝週間 (第26回 日本血管生物医学会学術集会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 造血幹細胞のがん化に関するリボヌクレアーゼの同定
3. 学会等名 第4回AMEDがん若手研究者ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 癌幹細胞を制御するアンジオクラインファクターの解析
3. 学会等名 第二回 がんと代謝研究会若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康、賈 維臻
2. 発表標題 神経システム発生におけるGINSメンバーの発現パターンと機能についての検討
3. 学会等名 第3回Neuro-Vascular研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 正常造血に必須となる新規の転写ネットワーク制御機構の解明
3. 学会等名 平成30年度金沢大学がん進展研究所 共同利用・共同研究拠点研究成果発表会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 白血病の骨髓微小環境にて生じる負の連鎖の解明
3. 学会等名 第一回 日本医学会連合Rising Starリトリート (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 アンジオクラインファクターが織りなす 腫瘍微小環境の調和
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 骨髓血管のアンジオクラインファクターが統制する造血系の正常と異常
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyasu Kidoya
2. 発表標題 Structural and functional dynamics of vascular network formation
3. 学会等名 第42回日本血栓止血学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyasu Kidoya
2. 発表標題 Identification of novel ribonuclease regulating self-renewal and quiescence of hematopoietic stem cells
3. 学会等名 IVBM2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 空間的生体内イメージング解析が示す真の腫瘍血管形成過程
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木戸屋 浩康
2. 発表標題 微小環境変化への適応を生み出す腫瘍血管のダイナミズム
3. 学会等名 第4回 Neurovascular meeting
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 木戸屋浩康	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 5
3. 書名 血管形成におけるApelin/Elabela-APJシグナルの役割、医学のあゆみ 270巻1号 血管新生 - 基礎と臨床	

1. 著者名 高岡勝吉、木戸屋 浩康、大澤毅	4. 発行年 2019年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 4
3. 書名 哺乳類胚の休眠ダイナミクス、Precision Medicine 2019年12月号	

1. 著者名 木戸屋 浩康、村松 史隆	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 4
3. 書名 生体イメージング解析が解き明かす真の腫瘍血管形成モデル、月刊「細胞 (Cell)」特集「血管のバイオロジー」	

1. 著者名 木戸屋浩康	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 3
3. 書名 造血制御の破綻による急性骨髄性白血病の発症	

1. 著者名 木戸屋浩康	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 5
3. 書名 Regnase-1による造血幹細胞の増殖分化制御	

1. 著者名 木戸屋浩康	4. 発行年 2021年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 3
3. 書名 癌微小環境の変化を扇動するアンジオクラインファクター	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室HP http://st.biken.osaka-u.ac.jp/member/kidoya 研究者総覧 http://www.dma.jim.osaka-u.ac.jp/view?l=ja&u=7708 研究室ホームページ http://st.biken.osaka-u.ac.jp/member/kidoya
--

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
---------	---------