

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18549

研究課題名(和文)腎癌転移における腫瘍血管内皮細胞-がん細胞クラスターの役割解明

研究課題名(英文)Elucidation of the role of tumor endothelial cell-tumor cell clusters in metastasis of renal cancer

研究代表者

菊地 央(Kikuchi, Hiroshi)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：20828305

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：高転移性腫瘍由来の腫瘍血管内皮細胞と腫瘍細胞の共培養で、腫瘍血管内皮細胞が腫瘍細胞を取り囲むようにクラスターを形成していることが観察された。また、その状態における生存率、アポトーシスの割合を比較すると、高転移性腫瘍由来の腫瘍血管内皮細胞との共培養で腫瘍細胞の生存率が高く、アポトーシスの割合が減る傾向であった。以上から高転移性腫瘍由来の腫瘍血管内皮細胞がクラスター形成により、浮遊状態における腫瘍細胞の生存に寄与している可能性が示唆された。

さらに、ヒト腎癌組織を血管内皮マーカー(CD34)による免疫染色を行い観察したところ、血管内にCD34陽性細胞を含む細胞塊を認める症例がいくつか確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、浮遊状態において腫瘍血管内皮細胞と腫瘍細胞がクラスターを形成することで腫瘍細胞の生存率が高まることが証明された。浮遊状態は人体の中では血液の中での状況と想定される。このクラスター形成が血行性転移の重要な役割を果たしているのではないかと想定される。クラスターが形成されるメカニズムを解明することで、クラスター形成を防ぐことができれば、転移の制御につながるのではないかと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In co-culture of tumor cells with tumor endothelial cells derived from highly metastatic tumors, it was observed that tumor endothelial cells formed clusters surrounding the tumor cells. In addition, when the survival rate and the rate of apoptosis were compared, the survival rate of tumor cells tended to increase and the rate of apoptosis decreased in co-culture with tumor endothelial cells derived from highly metastatic tumors. These findings suggested that tumor endothelial cells derived from highly metastatic tumors may contribute to tumor cell survival in suspension by cluster formation.

Furthermore, immunostaining of human renal cancer tissues with the endothelial marker (CD34) revealed several cases of intravascular cell clusters containing CD34-positive cells.

研究分野：泌尿器腫瘍、腫瘍血管

キーワード：腎癌転移 腫瘍血管内皮細胞 クラスター アノイキス

## 1. 研究開始当初の背景

近年、がんの転移にはがん細胞とがん間質細胞の相互作用が重要な役割を果たしていることが報告されている。腫瘍血管を裏打ちする血管内皮細胞(腫瘍血管内皮細胞)もがん間質細胞の一つである。これまで、腫瘍血管はがんへの酸素、栄養を補給する血液を流す構造として考えられており、その細胞そのものが果たす役割は不明なところが多かったが、増殖能や遊走能が亢進していることなど、様々な違いがあることを見出されてきた(文献)。さらに最近、腫瘍血管内皮細胞から分泌される Biglycan ががん細胞の遊走を刺激し、がんの血管内侵入ならびに肺転移を促進することが報告されている(文献)。このように、腫瘍血管内皮細胞は血行性転移の経路の入り口となるだけでなく、積極的にがんの悪性化、転移促進にも影響を与えうることが示唆される。

腎癌の転移形式は血行性転移がほとんどであると考えられている。小径の腫瘍であっても、遠隔転移をきたすことがあり、転移のメカニズムを解明することは腎癌治療において重要な役割を担う。腎癌は血管新生が豊富な腫瘍であり、組織内に多くの腫瘍血管内皮細胞が存在している。腫瘍血管内皮細胞は、正常血管内皮に比べて血管内皮細胞同士の結合が疎であり、容易に剥がれ落ちて血液中を循環することが知られている。一方、血管内に侵入したがん細胞は、がん細胞同士やその他の間質細胞、血小板などとクラスターを形成している様子が観察されることがある。しかし、これらの間質細胞が血行性転移の過程において、どのような役割を果たしているかについてはまだ不明な点が多い。原発巣から循環血流内へと侵入したがん細胞は、足場の無い状態で循環血流に曝される。原発巣を離れたがん細胞が転移先臓器に辿り着くには、アノイキス(足場を失ったことで誘導される細胞死)や血流によるシェアストレスに耐えなければならない。血管内腔に位置する血管内皮細胞は、常に循環血液によるシェアストレスにさらされており、その耐性は高い。我々はこれまで、腫瘍血管内皮細胞が様々な接着因子を高く発現し、がん細胞との接着が強いことを見出している(文献)。本研究では、腫瘍組織から剥がれ落ちた腫瘍血管内皮細胞が接着因子の発現を介してがん細胞とクラスターを形成し、循環血流内におけるがん細胞のアノイキスやシェアストレスから保護し、転移巣への漂着を促進している可能性があるのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

担癌患者の血液中には、循環しているがん細胞が多く検出されることが知られている。一方で、転移巣形成には細胞の血流中での生存と転移先臓器への接着、増殖が必須であり、血中がん細胞の数に比べて転移形成率が低いことも報告されている。またがん細胞のみならず、血管から剥がれ落ちた血管内皮細胞も癌患者血液中に多く存在することが知られている(文献)。これまで、腫瘍血管内皮細胞が様々な接着分子や増殖因子を高発現することを見出されており、本研究では、腫瘍血管内皮細胞ががん細胞とクラスターを形成することで血液中での生存、ならびに転移先臓器への生着に關与する可能性を解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 免疫組織染色：ヒト腎癌ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックより切片を薄切し、HE 染色、CD34 染色を施行した。マウスの組織は凍結ブロックを薄切し、HE 染色、CD31 染色を施行した。

(2) in vitro assay：血管内皮細胞はそれぞれ、マウスの正常皮膚、高転移性腫瘍、低転移性腫瘍より分離培養した血管内皮細胞を用いた。アノイキスレジスタンスは、非接着プレート上に、それぞれの血管内皮細胞と腫瘍細胞を共培養して、浮遊状態での細胞の生存率を評価した。アポトーシスの測定はフローサイトメトリーを用いて、Annexin V Apoptosis Detection Kit により解析した。

(3) 統計解析：in vitro の実験結果について、2 群間の統計解析にはウィルコクソンの順位和検定、Unpaired-Student's t test を使用した。多群間の解析には Kruskal-Wallis test により有意差を認められた場合に、ペア毎の比較をウィルコクソンの順位和検定により行った。P<0.05 を有意差ありと判定した。統計解析は JMP version 16 (SAS Institute, Tokyo, Japan) を使用した。

## 4. 研究成果

(1) 非接着状態における正常血管内皮細胞、高転移性、低転移性腫瘍由来の腫瘍血管内皮細胞とがん細胞のクラスター形成状態の観察を行ったところ、高転移性腫瘍由来の腫瘍血管内皮細胞との共培養で、腫瘍血管内皮細胞ががん細胞を取り囲むようにクラスターを形成していることが観察された。また、その状態における生存率を比較すると、高転移性腫瘍由来の腫瘍血管内皮細胞との共培養で生存率が高くなる傾向であった。さらに、各血管内皮細胞とのクラスター内におけるがん細胞のアノイキスレジスタンスを解析するために、フローサイトメトリーでがん細胞のアポトーシスの頻度を解析した。高転移性腫瘍由来の腫瘍血管内皮細胞とのクラスター内

のがん細胞は、その他のクラスター内のがん細胞と比較して、アポトーシスの割合が減っていた(図1)。高転移性腫瘍由来の腫瘍血管内皮細胞がクラスター形成により、浮遊状態におけるがん細胞の生存に寄与している可能性が示唆された。

一方で、生体内において腫瘍血管内皮細胞 がん細胞クラスターが観察されるか確認するため、担癌マウスの心臓を薄切し、血管内皮マーカーCD31染色によりを可視化したところ、血管内皮細胞を含むクラスターが観察された。さらに、ヒト腎癌の手術摘出標本を用いて、腎癌組織を血管内皮マーカー(CD34)による免疫染色を行い、腎癌組織を観察したところ(図2)、血管内にCD34陽性細胞を含む細胞塊を認める症例がいくつか確認された。

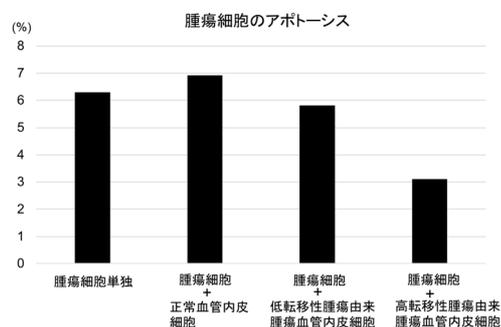


図1 非接着状態における腫瘍細胞のアポトーシスの割合

(2) 本研究の結果から、浮遊状態において腫瘍細胞の生存に高転移性腫瘍由来の腫瘍血管内皮細胞が寄与していることが証明された。浮遊状態は、ヒト組織内においては血液中を模した状態だと想定され、血液中を浮遊している腫瘍細胞が遠隔臓器まで生存してたどり着くのに際し、腫瘍血管内皮細胞と共存することでその可能性を高めていると考えられる。さらに、ヒト腎癌組織内では、そのような状態のクラスターが確認されており、血行性転移の重要な役割を果たしているのではないかと想定される。このクラスターが形成されるメカニズムを解明することで、クラスター形成を防ぐことができれば、転移の制御につながるのではないかと考えられる。

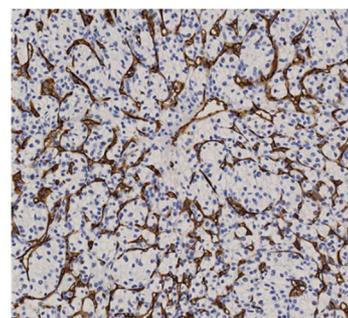


図2 免疫染色により可視化された腫瘍血管内皮細胞(茶色)

#### <引用文献>

Hida K, Hida Y, Amin DN, Flint AF, Panigrahy D, Morton CC, Klagsbrun M. Tumor-associated endothelial cells with cytogenetic abnormalities. *Cancer Res.* 2004 Nov 15;64(22):8249-55. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1567. PMID: 15548691.

Maishi N, Ohba Y, Akiyama K, Ohga N, Hamada J, Nagao-Kitamoto H, Alam MT, Yamamoto K, Kawamoto T, Inoue N, Taketomi A, Shindoh M, Hida Y, Hida K. Tumour endothelial cells in high metastatic tumours promote metastasis via epigenetic dysregulation of biglycan. *Sci Rep.* 2016 Jun 13;6:28039. doi: 10.1038/srep28039. PMID: 27295191; PMCID: PMC4904795.

Cima I, Kong SL, Sengupta D, Tan IB, Phyo WM, Lee D, Hu M, Iliescu C, Alexander I, Goh WL, Rahmani M, Suhaimi NA, Vo JH, Tai JA, Tan JH, Chua C, Ten R, Lim WJ, Chew MH, Hauser CA, van Dam RM, Lim WY, Prabhakar S, Lim B, Koh PK, Robson P, Ying JY, Hillmer AM, Tan MH. Tumor-derived circulating endothelial cell clusters in colorectal cancer. *Sci Transl Med.* 2016 Jun 29;8(345):345ra89. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7369. PMID: 27358499.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15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<br>Kikuchi Hiroshi, Abe Takashige, Matsumoto Ryuji, Osawa Takahiro, Maruyama Satoru, Murai Sachiyo, Shinohara Nobuo                                                                                                                                                                         | 4. 巻<br>29                    |
| 2. 論文標題<br>Outcomes of bacillus Calmette-Guerin therapy without a maintenance schedule for high risk non muscle invasive bladder cancer in the second transurethral resection era                                                                                                                  | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Urology                                                                                                                                                                                                                                                         | 6. 最初と最後の頁<br>251 ~ 258       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/iju.14761                                                                                                                                                                                                                                                      | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Kikuchi H, Osawa T, Matsumoto R, Abe T, Maruyama S, Harabayashi T, Miyata H, Kashiwagi A, Ikeshiro S, Sazawa A, Fukui R, Morita K, Takeuchi I, Horii K, Yamashita N, Minami K, Mochizuki T, Murai S, Shinohara N.                                                                        | 4. 巻<br>40                    |
| 2. 論文標題<br>Efficacy of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy for primary tumors in patients with renal cell carcinoma.                                                                                                                                                                   | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Urol Oncol.                                                                                                                                                                                                                                                                              | 6. 最初と最後の頁<br>13.e19-13.e27   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.urolonc.2021.09.014                                                                                                                                                                                                                                          | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Yamada S, Abe T, Sazawa A, Katano H, Suzuki H, Takeuchi I, Ishizaki J, Minami K, Morita K, Tsuchiya K, Takada N, Maru S, Ishikawa S, Sato S, Kawazu T, Yamashita T, Ono T, Mochizuki T, Akino T, Sasaki Y, Shinno Y, Furumido J, Miyata H, Kikuchi H, Matsumoto R, Osawa T, Shinohara N. | 4. 巻<br>40                    |
| 2. 論文標題<br>Comparative study of postoperative complications after radical cystectomy during the past two decades in Japan: Radical cystectomy remains associated with significant postoperative morbidities                                                                                        | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations                                                                                                                                                                                                                                  | 6. 最初と最後の頁<br>11.e17 ~ 11.e25 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.urolonc.2021.09.005                                                                                                                                                                                                                                          | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>Yanagiya Misa, Dawood Randa I. H., Maishi Nako, Hida Yasuhiro, Torii Chisaho, Annan Dorcas A., Kikuchi Hiroshi, Yanagawa Matsuda Aya, Kitamura Tetsuya, Ohiro Yoichi, Shindoh Masanobu, Tanaka Shinya, Kitagawa Yoshimasa, Hida Kyoko | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Correlation between endothelial CXCR7 expression and clinicopathological factors in oral squamous cell carcinoma                                                                                                                     | 5. 発行年<br>2021年 |
| 3. 雑誌名<br>Pathology International                                                                                                                                                                                                               | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/pin.13094                                                                                                                                                                                                   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|                                                                                                                                                                                                                                   |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Osawa T, Wei JT, Abe T, Honda M, Rew, KT, Dunn R, Yamada S, Furumido J, Kikuchi H, Matsumoto R, Sato Y, Harabayashi T, Takada N, Minami K, Morita K, Kashiwagi A, Fukuhara S, Murai S, Ito YM, Ogasawara K, Shinohara N | 4. 巻<br>7             |
| 2. 論文標題<br>Comparison of Health-Related Quality of Life Between Japanese and American Patients with Bladder Cancer as Measured by a Newly Developed Japanese Version of the Bladder Cancer Index                                  | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Bladder Cancer                                                                                                                                                                                                          | 6. 最初と最後の頁<br>61 ~ 69 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3233/BLC-200359                                                                                                                                                                                    | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Osawa T, Wei JT, Abe T, Honda M, Yamada S, Furumido J, Kikuchi H, Matsumoto R, Hirakawa K, Sato Y, Sasaki Y, Harabayashi T, Takada N, Minami K, Tanaka H, Morita K, Kashiwagi A, Miyajima N, Akino T, Murai S, Ito YM, Fukuhara S, Ogasawara K, Shinohara N | 4. 巻<br>25                |
| 2. 論文標題<br>Health-related quality of life in Japanese patients with bladder cancer measured by a newly developed Japanese version of the Bladder Cancer Index                                                                                                         | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Clinical Oncology                                                                                                                                                                                                                  | 6. 最初と最後の頁<br>2090 ~ 2098 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s10147-020-01770-2                                                                                                                                                                                                                | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Higuchi Madoka, Abe Takashige, Hotta Kiyohiko, Morita Ken, Miyata Haruka, Furumido Jun, Iwahara Naoya, Kon Masafumi, Osawa Takahiro, Matsumoto Ryuji, Kikuchi Hiroshi, Kurashima Yo, Murai Sachiyo, Aydin Abdullatif, Raison Nicholas, Ahmed Kamran, Khan Muhammad Shamim, Dasgupta Prokar, Shinohara Nobuo | 4. 巻<br>27              |
| 2. 論文標題<br>Development and validation of a porcine organ model for training in essential laparoscopic surgical skills                                                                                                                                                                                                 | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Urology                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6. 最初と最後の頁<br>929 ~ 938 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/iju.14315                                                                                                                                                                                                                                                                         | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>Ebina Koki, Abe Takashige, Higuchi Madoka, Furumido Jun, Iwahara Naoya, Kon Masafumi, Hotta Kiyohiko, Komizunai Shunsuke, Kurashima Yo, Kikuchi Hiroshi, Matsumoto Ryuji, Osawa Takahiro, Murai Sachiyo, Tsujita Teppei, Sase Kazuya, Chen Xiaoshuai, Konno Atsushi, Shinohara Nobuo | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Motion analysis for better understanding of psychomotor skills in laparoscopy: objective assessment-based simulation training using animal organs                                                                                                                                   | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>Surgical Endoscopy                                                                                                                                                                                                                                                                   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00464-020-07940-7                                                                                                                                                                                                                                         | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kikuchi H, Maishi N, Dorcas A. Annan, Mohammad Towfik Alam, Randa Ibrahim Hassan Dawood, Sato M, Morimoto M, Takeda R, Ishizuka K, Matsumoto R, Akino T, Tsuchiya K, Abe T, Osawa T, Miyajima N, Maruyama S, Harabayashi T, Azuma M, Yamashiro K, Ameda K, Kashiwagi A, Matsuno Y, Hida Y, Shinohara N and Hida K | 4. 巻<br>80              |
| 2. 論文標題<br>Chemotherapy-induced IL-8 upregulates MDR1/ABC1 in tumor blood vessels and results in unfavorable outcome                                                                                                                                                                                                        | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Research                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 6. 最初と最後の頁<br>2996-3008 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1158/0008-5472.CAN-19-3791                                                                                                                                                                                                                                                                   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|                                                                                                                                                                                                                          |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 1. 著者名<br>Matsumoto Ryuji, Abe Takashige, Takada Norikata, Minami Keita, Harabayashi Toru, Nagamori Satoshi, Hatanaka Kanako C., Yamashiro Katsushige, Kikuchi Hiroshi, Osawa Takahiro, Maruyama Satoru, Shinohara Nobuo | 4. 巻<br>38                      |
| 2. 論文標題<br>Oncologic outcomes of laparoscopic radical nephroureterectomy in conjunction with template-based lymph node dissection: An extended follow-up study                                                           | 5. 発行年<br>2020年                 |
| 3. 雑誌名<br>Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations                                                                                                                                                        | 6. 最初と最後の頁<br>933.e13 ~ 933.e18 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.urolonc.2020.05.013                                                                                                                                                                | 査読の有無<br>有                      |
| オープンアクセス<br>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<br>-                       |

|                                                                                                                                                                                                    |                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Miyata Haruka, Osawa Takahiro, Abe Takashige, Kikuchi Hiroshi, Matsumoto Ryuji, Maruyama Satoru, Nishioka Kentaro, Shimizu Shinichi, Hashimoto Takayuki, Shirato Hiroki, Shinohara Nobuo | 4. 巻<br>50              |
| 2. 論文標題<br>The updated outcomes of bladder-preserving trimodal therapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system for patients with muscle-invasive bladder cancer                       | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Japanese Journal of Clinical Oncology                                                                                                                                                    | 6. 最初と最後の頁<br>609 ~ 616 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jjco/hyz211                                                                                                                                                    | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|                                                                                              |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Annan Dorcas Akuba-Muhyia, Kikuchi Hiroshi, Maishi Nako, Hida Yasuhiro, Hida Kyoko | 4. 巻<br>21                |
| 2. 論文標題<br>Tumor Endothelial Cell-A Biological Tool for Translational Cancer Research        | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences                                        | 6. 最初と最後の頁<br>3238 ~ 3238 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms21093238                                             | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|                                                                                    |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Maishi Nako, Annan Dorcas A., Kikuchi Hiroshi, Hida Yasuhiro, Hida Kyoko | 4. 巻<br>11                |
| 2. 論文標題<br>Tumor Endothelial Heterogeneity in Cancer Progression                   | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Cancers                                                                  | 6. 最初と最後の頁<br>1511 ~ 1511 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/cancers11101511                                | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>Annan Dorcas A., Maishi Nako, Soga Tomoyoshi, Dawood Randa, Li Cong, Kikuchi Hiroshi, Hojo Takayuki, Morimoto Masahiro, Kitamura Tetsuya, Alam Mohammad Towfik, Minowa Kazuyuki, Shinohara Nobuo, Nam Jin-Min, Hida Yasuhiro, Hida Kyoko | 4. 巻<br>17      |
| 2. 論文標題<br>Carbonic anhydrase 2 (CAII) supports tumor blood endothelial cell survival under lactic acidosis in the tumor microenvironment                                                                                                          | 5. 発行年<br>2019年 |
| 3. 雑誌名<br>Cell Communication and Signaling                                                                                                                                                                                                         | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12964-019-0478-4                                                                                                                                                                                              | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|                                                                                                                                                                                                                                    |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Maishi Nako, Kikuchi Hiroshi, Sato Masumi, Nagao-Kitamoto Hiroko, Annan Dorcas A., Baba Shogo, Hojo Takayuki, Yanagiya Misa, Ohba Yusuke, Ishii Genichiro, Masutomi Kenkichi, Shinohara Nobuo, Hida Yasuhiro, Hida Kyoko | 4. 巻<br>20                |
| 2. 論文標題<br>Development of Immortalized Human Tumor Endothelial Cells from Renal Cancer                                                                                                                                             | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences                                                                                                                                                                              | 6. 最初と最後の頁<br>4595 ~ 4595 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms20184595                                                                                                                                                                                   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

〔学会発表〕 計28件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 11件）

|                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>菊地央, 山田修平, 古御堂純, 宮田遥, 松本隆児, 大澤崇宏, 秋野文臣, 土屋邦彦, 安部崇重, 間石奈湖, 樋田京子, 篠原信雄 |
| 2. 発表標題<br>泌尿器癌における腫瘍血管内皮細胞の役割                                                  |
| 3. 学会等名<br>第108回日本泌尿器科学会総会                                                      |
| 4. 発表年<br>2021年                                                                 |

|                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Maishi N, Umeyama Y, Kikuchi H, Furumido J, Sato M, Takeda R, Shinohara N, Hida Y, Hida K         |
| 2. 発表標題<br>Promotion of tumor metastasis by forming tumor cell clusters with tumor endothelial cells, Poster |
| 3. 学会等名<br>第80回日本癌学会                                                                                         |
| 4. 発表年<br>2021年                                                                                              |

|                                        |
|----------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>菊地央, 松本隆児, 大澤崇宏, 安部崇重, 篠原信雄 |
| 2. 発表標題<br>筋層非浸潤性膀胱癌の治療成績と手術の質の向上に向けて  |
| 3. 学会等名<br>第86回日本泌尿器科学会 東部総会           |
| 4. 発表年<br>2021年                        |

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>菊地央, 間石奈湖, Li Cong, 武田遼, 樋田泰浩, 樋田京子               |
| 2. 発表標題<br>低用量維持投与のシスプラチンは腫瘍微小環境における骨髄由来免疫抑制細胞の動員と炎症性変化を抑制する |
| 3. 学会等名<br>第30回日本がん転移学会学術集会・総会                               |
| 4. 発表年<br>2021年                                              |

|                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>菊地央, 大澤崇宏, 松本隆児, 安部崇重, 丸山覚, 原林透, 宮田遥, 柏木明, 佐澤陽, 福井理予, 森田研, 竹内一郎, 山下登, 三浪圭太, 篠原信雄 |
| 2. 発表標題<br>進行性腎癌に対するニボルマブ+イピリムマブ療法の原発巣縮小効果                                                  |
| 3. 学会等名<br>第412回北海道地方会                                                                      |
| 4. 発表年<br>2021年                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Hiroshi Kikuchi, Takahiro Osawa, Ryuji Matsumoto, Takashige Abe, Satoru Maruyama, Toru Harabayashi, Haruka Miyata, Akira Kashiwagi, Ataru Sazawa, Riyo Fukui, Ken Morita, Ichiro Takeuchi, Noboru Yamashita, Keita Minami, Tango Mochizuki, Nobuo Shinohara |
| 2. 発表標題<br>Efficacy of nivolumab plus ipilimumab in primary tumor as first-line therapy in the patients with advanced renal cell carcinoma                                                                                                                             |
| 3. 学会等名<br>AUA2021 Annual Meeting (国際学会)                                                                                                                                                                                                                               |
| 4. 発表年<br>2021年                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Maishi N, Sakurai Y, Hatakeyama H, Li C, Alam MT, Kikuchi H, Morimoto H, Morimoto M, Akiyama K, Ohga N, Hida Y, Harashima H, Hida K                                        |
| 2. 発表標題<br>Novel Antiangiogenic Therapy Targeting Biglycan in Tumor Endothelial Cell Using Liposomal-siRNA Delivery System, E-poster, The 21st International Vascular Biology Meeting |
| 3. 学会等名<br>国際血管生物医学会議 (国際学会)                                                                                                                                                          |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Annan DA, Maishi N, Soga T, Dawood RIH, Li C, Kikuchi H, Hojo T, Morimoto M, Kitamura T, Alam MT, Minowa K, Shinohara N, Nam JM, Hida Y, Hida K |
| 2. 発表標題<br>Carbonic anhydrase 2 (CAII) supports tumor blood endothelial cell survival under lactic acidosis in the tumor microenvironment E-poster         |
| 3. 学会等名<br>国際血管生物医学会議 (国際学会)                                                                                                                               |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Kikuchi H, Nako Maishi, Dorcas A. Annan, Alam TM, Matsumoto R, Osawa T, Abe T, Hida Y, Harabayashi T, Ameda K, Kashiwagi A, Matsuno Y, Shinohara N, Hida K |
| 2. 発表標題<br>Increased ABCB1 expression in tumor blood vessels of urothelial carcinoma after chemotherapy and chemoresistance, E-poster                                 |
| 3. 学会等名<br>国際血管生物医学会議（国際学会）                                                                                                                                           |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                                                                                                       |

|                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>間石 奈湖, 梅山 悠伊, 菊地 央, 古御堂 純, 佐藤 峰嘉, 武田 遼, Dorcas A. Annan, 篠原 信雄, 樋田 泰浩, 樋田 京子                            |
| 2. 発表標題<br>Crosstalk of tumor cells and tumor endothelial cells by forming cell clusters promotes tumor metastasis |
| 3. 学会等名<br>第28回日本血管生物医学会学術集会                                                                                       |
| 4. 発表年<br>2021年                                                                                                    |

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>菊地 央, 山田修平, 古御堂純, 宮田 遥, 松本隆児, 大澤崇宏, 秋野文臣, 土屋邦彦, 安部崇重, 間石奈湖, 樋田京子, 篠原信雄 |
| 2. 発表標題<br>泌尿器癌における腫瘍血管内皮細胞の役割                                                    |
| 3. 学会等名<br>第108回日本泌尿器科学会総会                                                        |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                   |

|                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>間石奈湖, 櫻井 遊, 畠山浩人, Li C, Alam MT, 菊地 央, 森本浩史, 森本真弘, 樋田泰浩, 原島秀吉, 樋田京子 |
| 2. 発表標題<br>リポソーム siRNA デリバリーシステムを用いた腫瘍血管 biglycan を標的とした新規血管新生阻害療法             |
| 3. 学会等名<br>第79回日本癌学会学術総会                                                       |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Takashige Abe, Koki Ebina, Madoka Higuchi, Jun Furumido, Naoya Iwahara, Masafumi Kon, Kiyohiko Hotta, Shunsuke Komizunai, Yo Kurashima, Hiroshi Kikuchi, Ryuji Matsumoto, Takahiro Osawa, Sachiyo Murai, Atsushi Konno, Nobuo Shinohara |
| 2. 発表標題<br>MOTION ANALYSIS TO PROMOTE UNDERSTANDING OF LAPAROSCOPIC SURGERY-DEXTERITY AND OBJECTIVE ASSESSMENT-BASED SIMULATION TRAINING                                                                                                           |
| 3. 学会等名<br>American Urological Association(AUA2020) (国際学会)                                                                                                                                                                                         |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Yurie Hirata, Takahiro Osawa, Madoka Higuchi, Shiro Hinotsu, Toru Harabayashi, Tango Mochizuki, Nobuyasu Enami, Osamu Nounaka, Yuichiro Shinno, Hiroshi Kikuchi, Ryuji Matsumoto, Takashige Abe, Sachiyo Murai, Nobuo Shinohara |
| 2. 発表標題<br>LATE RECURRENCE OF NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER AFTER A 5-YEAR CANCER-FREE PERIOD                                                                                                                                         |
| 3. 学会等名<br>American Urological Association(AUA2020) (国際学会)                                                                                                                                                                                 |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Ryuji Matsumoto, Takashige Abe, Noritaka Takada, Keita Minami, Toru Harabayashi, Satoru Maruyama, Hiroshi Kikuchi, Takahiro Osawa, Nobuo Shinohara                                        |
| 2. 発表標題<br>THE EFFECTIVENESS OF TEMPLATE-BASED REGIONAL LYMPH NODE DISSECTION IN REDUCING LOCOREGIONAL RECURRENCE IN PATIENTS WITH CLINICALLY NODE-NEGATIVE UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA |
| 3. 学会等名<br>American Urological Association(AUA2020) (国際学会)                                                                                                                                           |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Keita Minami, Takahiro Osawa, Taku Murakami, Hiroshi Harada, Toru Harabayashi, Norikata Takada, Akira Kashiwagi, Kazushi Hirakawa, Yasuyuki Sato, Ryuji Matsumoto, Hiroshi Kikuchi, Takashige Abe, Sachiyo Murai, Nobuo Shinohara |
| 2. 発表標題<br>URINARY EXTRACELLULAR VESICLE RNA BIOMARKERS FOR HIGH-RISK NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER                                                                                                                                     |
| 3. 学会等名<br>American Urological Association(AUA2020) (国際学会)                                                                                                                                                                                   |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Takahiro Osawa, John T. Wei, Takashige Abe, Shuhei Yamada, Jun Furumido, Hiroshi Kikuchi, Ryuji Matsumoto, Yoshihiro Sasaki, Kazushi Hirakawa, Akira Kashiwagi, Ken Morita, Hiroshi Tanaka, Keita Minami, Norikata Takada, Toru Harabayashi, Sachiyo Murai, Nobuo Shinohara |
| 2. 発表標題<br>HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN JAPANESE PATIENTS WITH BLADDER CANCER ACCORDING TO A NEWLY DEVELOPED JAPANESE VERSION OF THE BLADDER CANCER INDEX                                                                                                                         |
| 3. 学会等名<br>American Urological Association(AUA2020) (国際学会)                                                                                                                                                                                                                             |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>安部崇重、千葉博基、菊地 央、篠原信雄 |
| 2. 発表標題<br>尿路変向術の基本と注意点        |
| 3. 学会等名<br>第85回日本泌尿器科学会東部総会    |
| 4. 発表年<br>2020年                |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>安部崇重、菊地 央、松本隆児、大澤崇宏、篠原信雄 |
| 2. 発表標題<br>腹腔鏡下腎尿管全摘除術におけるリンパ節郭清術   |
| 3. 学会等名<br>第34回日本泌尿器内視鏡学会総会         |
| 4. 発表年<br>2020年                     |

|                                          |
|------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>安部崇重、菊地 央、松本隆児、大澤崇宏           |
| 2. 発表標題<br>症例から考える化学療法、合併症発症例や併存疾患を有する症例 |
| 3. 学会等名<br>第34回日本泌尿器内視鏡学会総会              |
| 4. 発表年<br>2020年                          |

|                                          |
|------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>安部崇重、菊地 央、松本隆児、大澤崇宏、篠原信雄      |
| 2. 発表標題<br>症例から考える化学療法、合併症発症例や併存疾患を有する症例 |
| 3. 学会等名<br>日本泌尿器腫瘍学会 第6回学術集会             |
| 4. 発表年<br>2020年                          |

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>松本隆児、山田修平、古御堂 純、森口卓哉、菊地 央、大澤崇宏、安部崇重、篠原信雄 |
| 2. 発表標題<br>鏡視下腎部分切除における阻血法の違いによる術後腎機能の比較検討          |
| 3. 学会等名<br>第34回日本泌尿器内視鏡学会総会                         |
| 4. 発表年<br>2020年                                     |

|                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Maishi N., Kikuchi H., Abe T., Matsuno Y., Hida Y., Shinohara N., Hida K                     |
| 2. 発表標題<br>Increased ABCB1 expression in tumor blood vessels of urothelial carcinoma after chemotherapy |
| 3. 学会等名<br>The 38th Sapporo International Cancer Symposium (国際学会)                                       |
| 4. 発表年<br>2019年                                                                                         |

|                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Hiroshi Kikuchi., Takashige Abe., Ryuji Matsumoto., Jun Furumido., Haruka Miyata., Takahiro Osawa., Sachiyo Murai., and Nobuo Shinohara |
| 2. 発表標題<br>RENAL NEPHROMETRY SCORE CORRELATED WITH TUMOR PROLIFERATIVE ACTIVITY OF T1 CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA                              |
| 3. 学会等名<br>American Urological Association (AUA2019) (国際学会)                                                                                        |
| 4. 発表年<br>2019年                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>菊地 央, 間石奈湖, Dorcas A. Annan, Mohammad Towfik Alam, Randa Ibrahim Hassan Dawood, 森本真弘, 松本隆児, 大澤崇宏, 安部崇重, 樋田泰浩, 原林 透, 松野吉弘, 篠原信雄, 樋田京子 |
| 2. 発表標題<br>尿路上皮癌における抗癌剤治療後の腫瘍血管ABC1 発現亢進と薬剤耐性                                                                                                   |
| 3. 学会等名<br>第1回日本癌学会若手の会                                                                                                                         |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                                                                                 |

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>間石奈湖, 菊地 央, 樋田京子                                   |
| 2. 発表標題<br>抗癌剤治療がもたらす腫瘍血管ABC1発現亢進とその機序, 細胞社会ダイバーシティーの統合的解明と制御 |
| 3. 学会等名<br>第5回公開シンポジウム「多面的1細胞解析技術が解き明かす細胞社会ダイバーシティー」          |
| 4. 発表年<br>2020年                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Kikuchi Hiroshi, Nako Maishi, Hirofumi Morimoto, Kunihiko Tsuchiya, Satoshi Maruyama, Takashige Abe, Yasuhiro Hida, Toru Harabayashi, Ryuji Matsumoto, Akira Kashiwagi, Yoshihiro Matsuno, Nobuo Shinohara, Kyoko Hida |
| 2. 発表標題<br>Increased ABCB1 expression in tumor blood vessels of urothelial carcinoma after chemotherapy                                                                                                                           |
| 3. 学会等名<br>第79回日本癌学会学術総会                                                                                                                                                                                                          |
| 4. 発表年<br>2019年                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>菊地 央, 間石奈湖, Mohammad Towfik Alam, Randa Ibrahim Hassan Dawood, 松本隆児, 大澤崇宏, 安部崇重, 樋田泰浩, 原林 透, 松野吉弘, 篠原信雄, 樋田京子 |
| 2. 発表標題<br>尿路上皮癌における抗癌剤治療後の腫瘍血管ABC1 発現亢進と薬剤耐性                                                                            |
| 3. 学会等名<br>第28回日本癌がん転移学会学術集会・総会                                                                                          |
| 4. 発表年<br>2019年                                                                                                          |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|