

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：23302

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590344

研究課題名(和文)スフィンゴシン1リン酸情報伝達系による癌血管新生・血行転移、虚血後血管新生の制御

研究課題名(英文)Regulation of tumor angiogenesis and metastasis, and postischemic angiogenesis by sphingosine-1-phosphate signaling system

研究代表者

多久和 典子(Takuwa, Noriko)

石川県立看護大学・看護学部・教授

研究者番号：70150290

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々が同定したリゾリン脂質メディエーター、スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)受容体S1PR2は、細胞運動を負に制御する最初のG蛋白共役型受容体である。がん細胞に発現するS1PR2は細胞遊走・浸潤の抑制と血行性転移の抑制を媒介する。また、宿主細胞に発現するS1PR2は皮下移植腫瘍の増大と血管新生を抑制する。さらに、宿主S1PR2が癌血行性転移ならびに虚血後血管新生を抑制的に制御することを明らかにした。また、S1P産生酵素(SphK1)はがん進展に関与するとの定説に反し、SphK1トランスジェニックマウスの自然発がん・化学発癌はいずれも同腹野生型と同様であることを見出した。

研究成果の概要(英文)：The sphingosine-1-phosphate receptor S1PR2 is the first G protein-coupled receptor that negatively regulates cell migration through inhibition of Rac downstream of G12/13-Rho. S1PR2 expressed in tumor cells mediates inhibition of cell migration and invasion in vitro and hematogenous metastasis in vivo. S1PR2 expressed in host vascular endothelial cells and bone marrow-derived myeloid cells together mediate inhibition of tumor angiogenesis and tumor growth in vivo. We studied the roles of host S1PR2 in metastasis and post-ischemic angiogenesis and found interesting results. We also tested a widely accepted concept that sphingosine kinase 1 (SphK1), a major S1P synthesizing enzyme, plays a causative role in cancer development, by comparing incidence of malignancies between SphK1 transgenic mice and their littermates. We found no difference in incidence of either spontaneous or ENU (a mutagen)-induced tumor development between SphK1 transgenic and littermate wild type mice.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学

キーワード：脂質メディエーター がん血管新生 虚血後血管新生 スフィンゴシンキナーゼ G蛋白共役型受容体

1. 研究開始当初の背景

我々は、心血管系に発現する新規情報伝達系の探索を目的としてオーファン G 蛋白共役型受容体 (GPCR) (AGR15/EDG5/S1PR2) をクローニングし (Okazaki et al. 1993)、これが、当時唯一相同性を有する GPCR として H1a により報告されていた EDG1/S1PR1、および、引き続き報告された EDG3/S1PR3 とともに、スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) を生理的リガンドとすることを独自に見出し、H1a の研究グループとほぼ同時に報告した。S1P は、1990 年代に米国の Spiegel により、細胞増殖促進、アポトーシス抑制、細胞遊走の 2 方向性制御 (細胞の種類により遊走促進あるいは抑制) などの多彩な作用が見出され、当初は細胞内セカンドメッセンジャーと考えられていた。我々は CHO 細胞強発現系を樹立してこれら 3 つの S1P 受容体サブタイプの細胞内情報伝達系を明らかにし、S1PR1、S1PR3 は三量体 Gi-低分子量 G 蛋白 Rac 経路を介して S1P に対する化学遊走受容体として機能すること、一方、S1PR2 は細胞遊走の抑制を媒介する最初の GPCR であること、その分子機構は、G_{12/13}-低分子量 G 蛋白 Rho 経路の下流における Rac の抑制であることを見出した。さらに、腫瘍細胞に発現する内因性の S1PR2 が S1P による細胞遊走・浸潤の抑制を媒介すること、S1P は腫瘍細胞の S1PR2 を介して生体内での血行性転移を抑制することを報告してきた。その後、S1PR2 欠損 (KO) マウスを作出して宿主細胞の血管内皮細胞と腫瘍に浸潤する骨髄系白血球に発現する S1PR2 が協働して、がん血管新生・局所がん増大の強力な抑制を媒介することを見出した。さらに、主要な S1P 産生酵素であるスフィンゴシンキナーゼ 1 (SphK1) を全身組織に高発現する SphK1 トランスジェニック (SphK1Tg) マウスを作出し、心リモデリング・線維化を自然発症すること、一方、急性の心筋虚血/再灌流の負荷に対しては、SphK1Tg マウスにおいて心筋障害が野生型に比べて有意に軽度であり、宿主細胞の SphK1 高発現が生体において抗ストレス・サバイバルに働くことを初めて明らかにした。また、大腿動脈切除による虚血後血管新生が、SphK1Tg マウスにおいて同腹野生型マウスに比して促進されることも見出した。海外では、Proia, H1a, Chun, MacLennan らが、S1PR1 欠損マウス (血管成熟の障害により胎生致死)、S1PR2 欠損マウス (離乳期でんかん発作と成獣での内耳機能障害)、S1PR2/S1PR3 重複欠損 (胎生致死) 等の発現型を報告しているが、上述の研究成果は我々による報告が最初である。免疫系に関しては、Cyster らにより、リンパ球に発現する S1PR1 が、リンパ節外へのリ

ンパ球遊出 (血漿中の高濃度 S1P に対する化学遊走)・体内再循環に必須であることが示され、S1PR1 をダウンレギュレートする分子標的治療薬 (FTY720) の免疫抑制剤としての試験が開始された (本研究開始当時。現在、多発性硬化症の治療薬として臨床に用いられている)。

また、SphK1 強発現が NIH3T3 線維芽細胞に形質転換を引き起こしたとする報告 (Xia et al. 2000) をきっかけとして、がんの病理組織標本でがん細胞が SphK1 を強発現し、発現レベルががん進展・悪性化と正相関を示すとの報告が相次ぎ、SphK1 強発現-S1P 情報伝達系は発がん・がん増悪に働くとの認識が現在も定説となっている (Spiegel, Obeid, Pyne ら)。しかしながら、SphK1 強発現ががん進展の結果である可能性、SphK1 阻害薬ががん細胞の増殖を抑制する現象は SphK1 以外の分子を抑制する結果 (off target effect) である可能性については全く検討されておらず、SphK1 とがん化・がん進展の因果関係の真相は不明である。

国内からは S1P 情報伝達系の遺伝子改変マウスを用いた生体における機能・病態生理を追及した研究は我々の他に報告が無い。

2. 研究の目的

以上のように、S1P 情報伝達系が、がん・心血管疾患などの先進国の主要疾患に深く関与していることが次第に明らかとなって来た。本研究は、我々が作出した複数の遺伝子改変マウス、ならびに、新たに樹立した SphK1 強発現細胞を用い、以下の項目について明らかにすることを目的とした。

- (1) がん細胞に発現する SphK1 ががん増大・がん血管新生において果たす役割
- (2) 宿主細胞に発現する SphK1 ががん増大・がん血管新生において果たす役割
- (3) 宿主細胞に発現する S1PR2 ががん血行性転移において果たす役割
- (4) 宿主細胞に発現する S1PR2 が虚血後血管新生において果たす役割

3. 研究の方法

- (1) SphK1、および、キナーゼ活性を欠いた SphK1KD (SphK1 kinase dead) の安定強発現 B16BL6メラノーマ細胞を樹立し、ネオマイシン耐性遺伝子発現プラスミドのみを有するベクターコントロール細胞株を対照として、in vitro での細胞増殖 (0.1%ウシ胎児血清含有培地にて 4 日間培養後、MTS 比色法により細胞数を比較)、C57BL/6J マウス皮下移植後の腫瘍増大 (短径の 2 乗 × 長径/2 の計算式による腫瘍体積近似値の経

日変化と腫瘍細胞移植 20 日後における摘出腫瘍重量)、腫瘍血管新生(凍結切片の血管内皮細胞マーカー CD31、周皮細胞マーカー NG2、平滑筋マーカー α -SMA の免疫組織染色)の程度を比較検討した。SphK1 蛋白レベル(ウサギポリクローナル抗体によるウエスタンブロット法)、SphK1 酵素活性、細胞内 S1P 含有量は既報の方法により評価した。

- (2) SphK1Tg および同腹野生型(WT)マウスについて、自然発症腫瘍の頻度、発がん性化学物質 *N*-ethyl-*N*-nitrosourea(ENU)投与により発症する腫瘍の頻度、さらに、皮下腫瘍細胞移植モデルにおける腫瘍増大と腫瘍血管新生を比較検討した。
- (3) S1PR2KO および同腹野生型マウスについて、B16BL6メラノーマ細胞及びルイス肺癌(LLC)細胞の尾静脈注入後肺転移モデルならびに皮下移植後自然発症肺転移モデルを作成し、宿主細胞に発現する S1PR2 ががん血行性転移において果たす役割を検討した。
- (4) S1PR2KO および同腹野生型マウスについて、大腿動脈切除による虚血後血管新生モデルを作成し、宿主細胞に発現する S1PR2 が虚血後血管新生において果たす役割を検討した。
- なお、本研究は金沢大学動物実験委員会により承認を受け、金沢大学学際領域研究センターの実験動物研究施設において実施した。

4. 研究成果

- (1) **がん細胞に発現する SphK1 ががん増大・がん血管新生において果たす役割**
SphK1 強発現 B16BL6メラノーマ細胞は、ベクターコントロール細胞に比し、C57BL/6J マウス皮下移植腫瘍の成長が有意に抑制され、SphK1 発現レベル・S1P 産生レベルが高い細胞ほど抑制の程度が大きかった。移植 20 日後に腫瘍重量を比較すると、SphK1 発現レベルが最も高い細胞の腫瘍はコントロール細胞の腫瘍の約 50%であった。キナーゼ活性を欠いた SphK1KD の安定強発現細胞の腫瘍増大はベクターコントロールと同様であった。SphK1 強発現細胞の腫瘍では腫瘍血管新生の抑制(内皮マーカー陽性細胞数の低下)と腫瘍血管の成熟(血管断面積の拡大と中膜平滑筋細胞付随血管の増加)を認めた。S1PR2 欠損マウスにおいても、腫瘍細胞 SphK1 強発現による腫瘍増

大の抑制効果を認め、かつ、ベクターコントロール細胞、SphK1 強発現細胞いずれの腫瘍増大についても同腹野生型マウスに比し促進を認め、既に報告した宿主 S1PR2 の抗腫瘍作用が再現された。SphK1 強発現 B16BL6メラノーマ細胞の *in vitro* 培養系における細胞増殖はベクターコントロール細胞に比し 30%程度に抑制を認め、ERK 活性化、サイクリン D 発現レベルの低下を伴った。一方、Akt 活性化レベルはコントロールと同様であった。以上、SphK1 強発現が細胞増殖・腫瘍増大を促進するという従来の定説と正反対の結果が得られた。

- (2) **宿主細胞に発現する SphK1 ががん増大・がん血管新生において果たす役割**
SphK1Tg マウスと同腹野生型マウスに B16BL 細胞および LLC 肺癌細胞を皮下移植し、腫瘍成長と摘出腫瘍重量を比較したところ、いずれの細胞においても有意差は見られなかった。また、SphK1Tg マウスと同腹野生型マウスの自然発症腫瘍、ENU 誘発腫瘍の発症頻度は同様であった。以上から、宿主細胞に SphK1 を高発現させてもがん増大を促進も抑制もしないことが分かった。

最近海外の 2 つの研究グループから、既存の SphK1 は特異性が低いため、より SphK1 に特異性が高い阻害薬を開発したところ、*in vitro* 細胞増殖ならびに移植したがんの増大を全く抑制しなかったことから、従来 SphK1 ががん細胞の増殖・移植腫瘍の増大を抑制するとの観察は、SphK1 以外の分子を標的とする off target effect であると考えられるとの報告がなされた(Schnute ME, et al. (2012) *Biochem J.* 444(1):79-88; Rex K, et al. (2013) *PLoS ONE* 8(7): e68328)。本研究の結果は、これらの報告と合致するものである。

- (3) **宿主細胞に発現する S1PR2 ががん血行性転移において果たす役割**

S1PR2 欠損マウスは同腹野生型に比べ、皮下移植腫瘍からの自然発症肺転移が亢進しており、生存曲線に差を認めた。また、尾静脈内への腫瘍細胞注入による血行性肺転移モデルにおいても、S1PR2 欠損マウスは同腹野生型に比べ、より多くの肺転移結節が生じ、転移巣も大きかった。S1PR2 によるがん血行性転移の抑制性制御の分子機構を、GFP マウス、骨髄移植実験、腫瘍細胞の蛍光蛋白マーキングなどの方法を用

いて、血管内皮と腫瘍細胞の相互作用・骨髄由来細胞の動員による転移 niche 形成の両観点から検討中である。

(4) 宿主細胞に発現する S1PR2 が虚血後血管新生において果たす役割

S1PR2 欠損マウスは同腹野生型に比べ、虚血後血管新生が亢進することを見出した。今後さらに検討を加え、分子機構を明らかにする予定である。

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](英文 計 9 件, 和文 計 5 件すべて査読あり)

【英文】

1. Cui H, Okamoto Y, Yoshioka K, Du W, Takuwa N, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 protects against anaphylactic shock through suppression of eNOS in mice *J Allergy Clin Immunol* 132(5): 1205-1214, 2013
2. Takuwa N, Okamoto Y, Yoshioka K, Takuwa Y. Sphingosine-1-Phosphate Signaling and Cardiac Fibrosis. *Inflammation and Regeneration* 33(2): 96-108, 2013.
3. Biswas K, Yoshioka K, Asanuma K, Okamoto Y, Takuwa N, Sasaki T, Takuwa Y. Essential role of class II PI3K-C2 α in sphingosine-1-phosphate receptor-1 mediated signaling and migration in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 288(4): 2325-2339, 2013
4. Takuwa Y, Ikeda H, Okamoto Y, Takuwa N, Yoshioka K. Sphingosine-1-phosphate as a mediator involved in development of fibrotic diseases. *Biochim Biophys Acta.* 1831(1): 185-192, 2013
5. Yoshioka K, Yoshida K, Cui H, Wakayama T, Takuwa N, et al. Endothelial PI3K-C2 α , a class II PI3K, has an essential role in angiogenesis and vascular barrier function. *Nature Med.* 18(10): 1560-1569, 2012
6. Takuwa Y, Okamoto Y, Yoshioka K, Takuwa N. Sphingosine-1-phosphate signaling in physiology and diseases *Biofactors* 38(5): 329-337, 2012
7. Takuwa N, Okamoto Y, Yoshioka K, Takuwa Y. G Protein-coupled sphingosine-1-phosphate receptors: potential molecular targets for angiogenic and anti-angiogenic therapies. *Biomed Rev.* 22: 15-29, 2011
8. Takuwa N, Du W, Kaneko E, Okamoto Y, Yoshioka K, Takuwa Y. Tumor-suppressive Sphingosine-1-phosphate Receptor-2 Counteracting Tumor-promoting Sphingosine-1-phosphate Receptor-1 and Sphingosine Kinase 1-Jekyll Hidden behind Hyde. *Am J Cancer Res.* 1(4): 460-481, 2011
9. Okamoto Y, Wang F, Yoshioka K, Takuwa N, Takuwa Y. Sphingosine-1-Phosphate-Specific G Protein-Coupled Receptors as Novel Therapeutic Targets for Atherosclerosis. *Pharmaceuticals* 4: 117-137, 2011

【和文】

1. 吉岡 和晃 多久和 典子 岡本 安雄 多久和 陽 クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 による血管内皮シグナリング調節機能の蛍光ライブイメージング解析 **日本血栓止血学会誌** 24 (6): 560-568 , 2013
2. 吉岡 和晃 多久和 典子 岡本 安雄 多久和 陽 . クラス II 型 PI-キナーゼの血管内皮細胞における新しい生理機能 **生化学** 85 (9): 775-780 , 2013
3. 吉岡 和晃 吉田 耕太郎 多久和 典子 岡本 安雄 多久和 陽 . 細胞内小胞輸送制御を介して血管新生を促進するクラス II 型 PI3 キナーゼ **BIO Clinica** 28 (5): 22-28 , 2013
4. 吉岡 和晃 吉田 耕太郎 多久和 典子 岡本 安雄 多久和 陽 . PI3 キナーゼ・ファミリーの血管における生理機能: クラス 型 PI3 キナーゼ C2 による新たな血管恒常性維持機構 . **血管** 36 (2): 53-61 , 2013
5. 岡本 安雄 吉岡 和晃 多久和 典子 多久和 陽 . スフィンゴシン - 1 - リン酸シグナル伝達系の新血管系における機能 **生化学** 83 : 536-544, 2011

【学会発表】(計 24 件)

1. 吉岡 和晃, 岡本 安雄, 多久和 典子, 多久和 陽 . クラス II 型 PI3K-C2 α はメンブレン・トラフィック調節を介して血管バリア機能を制御する . (シンポジウム講演) 第 91 回日本生理学会大会 2014 年 3 月 15-18 日 鹿児島大学 郡元キャンパス (鹿児島県鹿児島市)
2. Y Okamoto, H Cui, K Yoshioka, N Takuwa, J Zhao, Y Takuwa . Sphingosine-1-phosphate receptor-2 protects against anaphylactic shock through inhibiting eNOS. (シンポジウム講演) 第 91 回日本生理学会大会

- 2014年3月15-18日 鹿児島大学 郡元キャンパス(鹿児島県鹿児島市)
3. 安藝 翔, 吉岡 和晃, 岡本 安雄, 多久和 典子, 多久和 陽 クラス II 型 PI3K-C2 α は SARA のエンドソームへの動員を制御し TGF β 1-Smad2/3 シグナル伝達系を介した血管新生を調節する. 第 36 回日本分子生物学会 2013 年 12 月 3-6 日 神戸国際会議場/神戸国際展示場/神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)
 4. 吉岡 和晃, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽. クラス II α 型 PI3 キナーゼ-C2 α による血管新生・バリア機能調節メカニズム. (シンポジウム講演) 第 21 回日本血管生物医学会 2013 年 9 月 26-28 日 千里阪急ホテル(大阪府豊中市)
 5. 岡本 安雄, 崔 弘, 吉岡 和晃, 多久和 典子, 多久和 陽. S1P 受容体は eNOS-NO 経路を抑制することによりアナフラキシーショックに対して抑制的に働く. 第 21 回日本血管生物医学会 2013 年 9 月 26-28 日 千里阪急ホテル(大阪府豊中市)
 6. 安藝 翔, 吉岡 和晃, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽. TGF β 1-Smad2/3 シグナル伝達系を介した血管新生調節におけるクラス α PI3 キナーゼ PI3K-C2 α の機能的役割. 第 21 回日本血管生物医学会 2013 年 9 月 26-28 日 千里阪急ホテル(大阪府豊中市)
 7. 岡本 安雄 崔 弘 吉岡 和晃 多久和 典子 多久和 陽. S1P $_2$ は内皮型一酸化窒素合成酵素を抑制することによりアナフラキシーショックに対して防御的に働く 第 55 回日本脂質生化学会 2013 年 6 月 6-7 日 ホテル松島大観荘(宮城県宮城郡)
 8. 吉岡 和晃, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽. クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α は膜・トラフィッキング調節を介する血管形成及び恒常性維持に必須である. (招待講演) 第 90 回日本生理学会 2013 年 3 月 27 - 29 日 タワーホール船堀(東京)
 9. 崔 弘, 岡本 安雄, 吉岡 和晃, 杜 娃, 多久和 典子, 張 威, Kuntal Biswas, 安藝 翔, 趙 娟娟, 九田 裕一, 浅野 雅秀, 芝本 利重, 多久和 陽. スフィンゴシン 1-リン酸特異的 2 型受容体は内皮型一酸化窒素合成酵素を抑制することによりアナフィラキシーショックに対して保護的に働く. 第 90 回日本生理学会 2013 年 3 月 27 - 29 日 タワーホール船堀(東京)
 10. Kuntal Biswas, 吉岡 和晃, 安藝 翔, 崔 弘, 趙 娟娟, 九田 裕一, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α はエンドソーム上での S1P による Rac1 活性化を制御して内皮細胞遊走を調節する. 第 90 回日本生理学会 2013 年 3 月 27 - 29 日 タワーホール船堀(東京)
 11. K Biswas, K Yoshioka, Y Okamoto, N Takuwa and Y Takuwa. Class II PI3-kinase, PI3K-C2 α , mediates S1P-induced endothelial cell migration through endosomal Rac1 activation. Gordon Reseach Conference Vascular Cell Biology 2013 年 1 月 27 日-2 月 1 日 Four Points Sheraton / Holiday Inn Express Express Ventura, CA, U.S.A.
 12. Yoshioka K, Yoshida K, Biswas K, Takuwa N, et al. Endothelial PI3K-C2 α , a class II PI3K, has an essential role in angiogenesis and vascular barrier function. Gordon Reseach Conference Vascular Cell Biology 2013 年 1 月 27 日-2 月 1 日 Four Points Sheraton / Holiday Inn Express Express Ventura, CA, U.S.A.
 13. Kuntal Biswas, 吉岡 和晃, 岡本 安雄, 多久和 典子, 多久和 陽 クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α はエンドソーム上での Rac1 活性化を制御してスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)による血管内皮細胞遊走・管腔形成を調節する。第 35 回日本分子生物学会 2012 年 12 月 11 日-14 日 福岡国際会議場・マリンメッセ福岡(福岡県)
 14. 吉岡 和晃, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α は血管形成・血管恒常性維持に必須である (招待講演) 第 35 回日本分子生物学会 2012 年 12 月 11 日-14 日 福岡国際会議場・マリンメッセ福岡(福岡県)
 15. Kazuaki Yoshioka, Kotaro Yoshida, Noriko Takuwa, Yasuo Okamoto, Yoh Takuwa Class II PI3 kinase C2 α has a crucial role in vascular formation and barrier integrity 第 20 回日本血管生物医学会 2012 年 12 月 5-7 日 あわぎんホール(徳島県)
 16. 吉岡 和晃, 吉田 耕太郎, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α は血管新生・恒常性維持に必須である. 第 59 回中部生理

- 学会 2012年 11月 16 - 17日 自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター（愛知県）
17. Kazuaki Yoshioka, Noriko Takuwa, Yasuo Okamoto, Yoh Takuwa Class II PI3K-C2 α ; is essential for vascular barrier integrity International Endotoxin and Innate Immunity Society Meeting 2012 JST-CREST International Symposium"Frontiers in Immunology & Inflammation: From Molecules to Disease" 2012年 10月 23 - 26日 学術総合センター（東京）
 18. 吉岡 和晃、岡本 安雄、多久和 典子、多久和 陽 クラス II α 型 PI3 キナーゼ C2 α は血管形成に必須である 第 54 回日本脂質生化学会 2012年 6月 6-8日 九州大学医学部百年講堂(福岡市)
 19. Biswas K, Yoshioka K, Takuwa N, Okamoto Y, Takuwa Y. Essential role of class II α -isoform PI3 kinase (PI3K-C2 α) in sphingosine-1-phosphate (S1P)-induced endothelial cell migration. 第 89 回日本生理学会大会 2012年 3月 29日-3月 31日長野県松本文化会館（長野県）
 20. Yoshioka K, Yoshida K, Cui H, Aki S, Biswas K, Zhao JJ, Takuwa N, et al. Defective vascular barrier integrity and aneurysm formation in PI3K class II α -isoform C2 α -deficient mice. (招待講演) 第 89 回日本生理学会大会 2012年 3月 29日-3月 31日長野県松本文化会館（長野県）
 21. Y Okamoto, X Qi, W Du, N Takuwa, K Yoshioka, Y Takuwa. Function role of sphingosine-1-phosphate signaling in angiogenesis. (シンポジウム招待講演) The 1st Asia-Pacific Vascular Biology Meeting/第 19 回日本血管生物医学会学術集会 2011年 12月 8-10日 東京ステーションコンファレンス（東京都）
 22. Y Takuwa, N Takuwa, S Ohkura, et al. Role of lysophospholipid mediator sphingosine-1-phosphate in cardiac fibrosis. 1st Meeting of Asian-Pacific Federation of Inflammation and Regeneration / 第 32 回日本炎症・再生医学会（シンポジウム・招待講演） 2011年 6月 2-3日(国立京都国際会館・京都府)
 23. 戚 勳、岡本 安雄、吉岡 和晃、崔 弘、Biswas K、安藝 翔、Dandar E、多久和 典子、多久和 陽 ポリ乳酸-グリコール酸共重合体を基材としたスフィンゴシン-1-リン酸徐放微粒子製剤による持続性放出はマウス虚血肢において Akt/ERK-eNOS を介して血管新生および血管成熟を促進し血流を回復させる日本分子生物学会第 11 回春季シンポジウム 2011年 5月 25-26日 石川県立音楽堂（石川県金沢）
 24. K Yoshioka, K Yoshida, H Cui, X Qi, T Wakayama, N Takuwa, et al. Endothelial class II PI3K-Ca2a has an essential role for physiological and pathological angiogenesis. 日本分子生物学会第 11 回春季シンポジウム 2011年 5月 25-26日 石川県立音楽堂(石川県金沢)
6. 研究組織
 (1)研究代表者
 多久和 典子 (TAKUWA, NORIKO)
 石川県立看護大学・看護学部・教授
 研究者番号：70150290