

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24300330

研究課題名(和文)血管ニッチにおけるがん幹細胞性維持の分子基盤の解明

研究課題名(英文) Analysis of molecular mechanism in the maintenance of cancer stem cells in the vascular niche

研究代表者

高倉 伸幸 (Takakura, Nobuyuki)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：80291954

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、がん組織の血管を取り巻く環境因子を明確に定義し、血管とがん細胞の相互作用がいかにがんの悪性化に関与するかを明確にすべく研究を実施した。マクロファージの遊走因子の一つとして知られ、また最近がんの悪性化によって発現の亢進するガラクトース結合レクチン-3 (Gal-3) に注目して研究を行った。その結果、腫瘍組織から分泌されるGal-3は骨髄からマクロファージを腫瘍内に誘導して腫瘍血管形成を促進することが判明した。また血管内皮細胞に発現するTie1受容体に着目した研究により、Tie1は可溶性型になることでがんの血管新生を抑制し、がんの進展を抑制することが判明した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we defined the molecular cues surrounding blood vessels in the tumor and examined the interaction between blood vessels and cancer cells to know malignant progression of tumor. As a consequence, galactose binding lectin-3 (Gal-3) produced from tumor cells induces migration of macrophage from bone marrow into tumor for progression of tumor angiogenesis. Moreover, Tie2, a receptor tyrosine kinase, expressed in endothelial cells makes a soluble form to inhibit angiogenesis resulting in tumor growth suppression.

研究分野：分子発生生物学

キーワード：腫瘍血管新生

1. 研究開始当初の背景

組織の維持機構の中心をなすのが、幹細胞の自己複製や未分化性維持など幹細胞性が誘導される生態学的適所(ニッチ)であり、がん幹細胞にターゲットをあてた治療を行うためには、がん幹細胞ニッチを明らかにすることが重要である。そして、このニッチ研究は、比較的表現型の詳細になっている造血幹細胞を研究対象として、その分子機構の解明が精力的にすすめられてきた。その結果、造血幹細胞の休眠を誘導して、未分化性を維持する領域は骨髄中でも骨梁領域にあり、また骨に密接に接着している骨芽細胞がそのニッチ構成細胞であると報告されてきた(Calvi et al., Nature 2003, Zhang et al., Nature 2003, Arai et al., Cell 2004)。一方、我々は造血幹細胞の発生の解析により、造血幹細胞の初期発生・増殖領域は臍腸間膜動脈であり(Takakura et al., Immunity 1998)、さらに胎児肝内でも血管領域で造血幹細胞の増殖が生じていることから血管ニッチの概念を唱えてきた。そして骨髄においても、血管領域で造血幹細胞の自己複製が誘導されることが報告されるに至っている(Sugiyama et al., Immunity 2006, Kiel et al., Cell Stem Cell 2007)。また造血幹細胞だけでなく、生理的な神経幹細胞の増殖が血管領域で誘導されるという報告もなされてきた(Palmer et al., J. Comp. Neurol. 2000)。そこで、この血管ニッチの概念が悪性腫瘍にも当てはまるか否かを明らかにするために、我々は幹細胞の分裂時に機能する分子の単離により、自己複製するがん幹細胞に特徴的に発現する分子の同定を行ってきた。正常の幹細胞は、胎児期では活発に自己複製するのに対して、成体では休眠期に入る。成体で幹細胞が休眠期に入るのは、幹細胞のプールサイズの制限のためである。しかし、がん組織では、このような幹細胞のプールサイズの規制がないために、休眠期にはいるものは少ないと考えられた。そこで、胎児期の幹細胞に利用されている細胞増殖機構は、がん幹細胞でも利用されているとの仮説のもと、胎児期の造血幹細胞に発現して、成体の休眠中の造血幹細胞に発現していない分子の単離を進めてきた。単離された分子のなかでは、PSF1 という、酵母では DNA 複製因子として機能する分子の発現が増殖中の幹細胞に特異的に高発現することが判明した。ほ乳類における PSF1 の機能は詳細ではないが、ノックアウトマウスの解析結果、いわゆる全能性幹細胞である epiblast の増殖に必須であることが判明した(Ueno et al., Mol. Cell. Biol. 2005)。また、PSF1 のヘテロ欠損マウスを用いた解析から、PSF1 のアシルが一方でもないと、骨髄抑制後の骨髄回復期における急速な造血幹細胞の増殖に障害が生じることが判明した(Ueno et al., Blood 2009)。つまり、この PSF1 は、少なくともほ乳類においては未熟な幹細胞レベルでの細胞増殖に必須であることが判明した。

PSF1 のヒト固形癌組織における発現細胞の局在は極めて特徴的であり、我々の解析した限り、肺がんや食道がんにおいて、PSF1 発現細胞は、腫瘍周囲の CD34 に染色される血管近傍に高頻度に局在することが判明した(Nagahama et al., Cancer Res. 2010)。細胞

表面に発現する分子の場合、抗体を用いフローサイトメトリー法による生細胞の分画採取が可能である。しかし、PSF1 は細胞内蛋白であり、抗体を用いた細胞の回収が困難である。そこで、我々はマウス腫瘍細胞に PSF1 遺伝子のプロモーター制御下に GFP 蛍光蛋白を発現させることで、PSF1 遺伝子発現の高低をモニターしてがん幹細胞の可視化を試みた。その結果、腫瘍組織から回収される PSF1 高発現細胞はマウスから次のマウスへ連続的に腫瘍形成能が持続され、マトリックスを消化して浸潤能が高く、転移活性が高いことが判明した。さらにマイクロアレイの解析結果、PSF1 高発現がん細胞は遺伝子型が ES (embryonic stem) 細胞に類似し、さらには、抗がん剤に抵抗性を示すことから、がん幹細胞様の細胞であることが判明した。またマウスの腫瘍モデルでも、腫瘍周囲の血管領域に圧倒的に多くの PSF1 陽性細胞が存在することが判明した。つまり、マウスの解析結果から考察して、がん組織でのがん幹細胞の局在は、固形癌の場合腫瘍周囲の血管であり、正常組織と同様に幹細胞の血管ニッチの概念が適応できると考えられた。

グリオーマの場合、がん幹細胞が血管領域に観察されており(Calabrese et al., Cancer Cell 2007)、また髄芽腫でもがんの周囲にがん幹細胞が存在することが報告されている。以上から、もちろん例外は否定できないが、一般的にがん幹細胞は腫瘍周囲の血管をニッチとしていると考えられた。そこで、このような血管ニッチとがん幹細胞の細胞間相互作用の分子レベルでの解析の必要性が必要とされてきた時期に本研究の提案がなされた。

2. 研究の目的

近年、血管の機能として、組織に酸素や養分を運搬するという基本的な機能に加え、幹細胞の維持や自己複製に関与するという、いわゆる血管ニッチの概念が徐々に証明されつつある。我々は、自己複製中のがん幹細胞を識別できるマーカー分子を発見し、がん幹細胞は、血管新生抑制剤に抵抗性を示す、がん組織の周囲の成熟血管近傍に局在することを解明し得た。臨床的に問題視されている、血管新生抑制剤投与後のがん細胞の浸潤が、この腫瘍周囲の血管ニッチからのがん幹細胞から誘導されていることが予想され、本研究では、がん幹細胞の生態学的適所の破綻による幹細胞性喪失の誘導をはかることを目的とし、腫瘍の血管形成の進行、そしてそれに伴うがんの悪性変化を解析した。

3. 研究の方法

腫瘍周囲のがん幹細胞がニッチとして利用する成熟血管について、その血管の成熟化の分子メカニズムを解明することにより、血管成熟化を抑制した際のがんの悪性進展にいかに関与しているのかを解析する。そのために、腫瘍内に侵入して、腫瘍血管形成に影響を与えるマクロファージについて、特に腫瘍から分泌され、がんの悪性化に関与することが判明しつつある、ガラクトース結合レクチン-3 (Gal-3) の機能解析を行う。また、従来、我々が血管成熟化に関与することを証明し

てきた内皮細胞に発現する Tie2 受容体の相同遺伝子 Tie1 に関して、細胞外切断が血管形成に与える影響を観察し、またその結果腫瘍の増大等、悪性進展に与える影響を観察する。

4. 研究成果

Gal-3 はマクロファージから分泌されることも知られているが、がん細胞そのものにも発現が観察される。そこで、野生型マウスと、Gal3 ノックアウトマウスを用いて、がん細胞に Gal-3 自然高発現細胞と、人工的高発現細胞をそれぞれマウスに皮下移植することで、Gal-3 の発現が腫瘍組織で高まっている状態の担がんマウスモデルを作製した。その結果、予想通り、骨髄から腫瘍内にマクロファージの浸潤が旺盛になることが判明した。これらのマクロファージの表現型を解析すると、M2 マクロファージが優勢であることが判明した。M2 マクロファージは VEGF 等の産生で血管形成を促進することで知られている。そこで、腫瘍組織の血管新生の程度を比較すると、Gal-3 の発現の亢進したがんほど、血管新生が促進していることが判明した。また腫瘍の増大を経時的に観察すると、Gal-3 を過剰発現したがんほどがんが増大することが判明した。以上から、腫瘍組織から分泌される Gal-3 は、骨髄から M2 マクロファージを動員させ、腫瘍血管新生を促進してがんの悪性進展に関与していることが判明した。

一方で、血管内皮細胞に発現するレセプター型チロシンキナーゼである Tie1 について、その発現誘導についての解析を行い、LIF による発現誘導機構が存在することを明らかにした。また、血管内皮細胞に PMA 等の炎症刺激を加えると、Tie1 の細胞外領域の切断が生じることが明らかになった。この Tie1 の細胞外領域切断が血管形および、腫瘍の悪性進展にどのように影響を与えるのかについて解析した。まず、細胞外の領域に様々な変異を挿入し、どのアミノ酸が細胞外切断に必要な領域かを解明した。引き続き、この Tie1 細胞外が切断されなくなる遺伝子改変マウス (Δ Tie1 マウス) を作製し、その表現型を観察した。 Δ Tie1 マウスにおいては発生期の異常は観察されず、また出生後も特に臓器の異常等は観察されなかった。しかし、 Δ Tie1 マウスに血管新生促進物質を含むマトリゲルを皮下に打ち込むと、野生型マウスに比較して血管新生が旺盛になることが判明した。可溶性の Tie1 が血管新生を抑制する可能性について解析する為に、可溶性 Tie1 を過剰に発現するがん細胞を作製し、この細胞でマウスに皮下移植を行い担がんマウスモデルを作製した。その結果、可溶性 Tie1 により血管新生が抑制され、がんの増大も抑制されることが判明した。よって、Tie1 の細胞外切断は、血管新生を抑制することであることが解明された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 33 件)

1. Phanthanawiboon S, Limkittikul K, Sakai Y, Takakura N, Saijo M, Kurosu T. Acute Systemic Infection with Dengue virus leads to vascular leakage and death through tumor necrosis factor- α and Tie2/Angiopoietin signaling in mice lacking type I and II interferon receptors. PLoS One 査読あり 11, e0148564, 2016 (DOI.10.1371/journal.pone.0148564.)
2. Zhang L, Takara K, Yamakawa D, Kidoya H, Takakura N. Apelin as a marker for monitoring the tumor vessel normalization window during antiangiogenic therapy. Cancer Sci 査読あり 107, 36-44, 2016 (DOI.10.1111/cas.12836.)
3. Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Pearson J, Chen YC, Saito A, Harada A, Shiozaki M, Iseoka H, Watabe T, Watabe H, Horitsugi G, Ishibashi M, Ikeda H, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Naito H, Umetani K, Shimizu T, Okano T, Kobayashi E, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Toda K, Takakura N, Hatazawa J, Shirai M, Sawa Y. Cell-sheet therapy with omentopexy promotes arteriogenesis and improves coronary circulation physiology in failing heart. Mol Ther 査読あり 23: 374-386, 2015 (DOI.10.1038/mt.2014.225)
4. Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, Miura K, Ishikane S, Otani K, Kishimoto I, Shintani Y, Inoue M, Kimura T, Sawabata N, Minami M, Nakagiri T, Funaki S, Takeuchi Y, Maeda H, Kidoya H, Kiyonari H, Shioi G, Arai Y, Hasegawa T, Takakura N, Hori M, Ohno Y, Miyazato M, Mochizuki N, Okumura M, Kangawa K. Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 査読あり 112, 4086-4091, 2015 (DOI.10.1073/pnas.1417273112)
5. Tahara H, Naito H, Kise K, Wakabayashi T, Kamoi K, Okihara K, Yanagisawa A, Nakai Y, Nonomura N, Morii E, Miki T, Takakura N. Evaluation of PSF1 as a prognostic biomarker for prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 査読あり 18:56-62, 2015 (DOI.10.1038/pcan.2014.46)
6. Kidoya K, Naito H, Muramatsu F, Yamakawa D, Jia W, Ikawa M, Sonobe T, Tsuchimochi H, Shirai M, Adams RH, Fukamizu A, Takakura N. APJ Regulates Parallel Juxtapositional Alignment of Arteries and Veins in the skin. Dev Cell 査読あり 33, 247-259, 2015(DOI.10.1016/j.devcel.2015.02.024.)
7. Hongu T, Funakoshi Y, Fukuhara S, Suzuki T, Sakimoto S, Takakura N, Ema M, Takahashi S, Itoh S, Kato M, Hasegawa H, Mochizuki N, Kanaho Y. Arf6 regulates tumour angiogenesis and growth through HGF-induced endothelial β 1 integrin recycling. Nat Commun 査読あり 6, 7925, 2015. (DOI.10.1038/ncomms8925.)
8. Han Y, Gong ZY, Takakura N. Murine hematopoietic stem cell dormancy controlled by induction of a novel short form of PSF1 by histone deacetylase inhibitors. Exp Cell Res 査読あり 334, 183-193, 2015 (DOI.10.1016/j.yexcr.2015.04.015.)

9. Kinugasa Y, Matsui T, Takakura N. CD44 expressed on cancer-associated fibroblasts is a functional molecule supporting the stemness and drug resistance of malignant cancer cells in the tumor microenvironment. *Stem Cells* 査読あり 32, 146-156, 2014 (DOI.10.1002/stem.1556.)
10. Gong Z-Y, Kidoya H, Mohri T, Han Y, Takakura N. DNA damage enhanced by the attenuation of SLD5 delays cell cycle restoration in normal cells but not in cancer cells. *PLoS One* 査読あり 9(10):e110483, 2014 (DOI.10.1371/journal.pone.0110483)
11. Arita Y, Nakaoka Y, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Kataoka-Hashimoto T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I. Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart. *Nat Commun* 査読あり 5, 4552, 2014 (DOI.10.1038/ncomms5552)
12. Yamamoto S, Yamazaki T, Komazaki S, Yamashita T, Osaki M, Matsubayashi M, Kidoya H, Takakura N, Yamazaki D, Kakizawa S. Contribution of calumin to embryogenesis through participation in the endoplasmic reticulum-associated degradation activity. *Dev Biol* 査読あり 393:33-43, 2014 (DOI.10.1016/j.ydbio.2014.06.024)
13. Ishikura K, Misu H, Kumazaki M, Takayama H, Matsuzawa-Nagata N, Tajima N, Chikamoto K, Lan F, Ando H, Ota T, Sakurai M, Takeshita Y, Kato K, Fujimura A, Miyamoto K, Saito Y, Kameo S, Okamoto Y, Takuwa Y, Takahashi K, Kidoya H, Takakura N, Kaneko S, Takamura T. Selenoprotein P as a diabetes-associated hepatokine that impairs angiogenesis by inducing VEGF resistance in vascular endothelial cells. *Diabetologia* 査読あり 57, 1968-1976, 2014 (DOI.10.1007/s00125-014-3306-9)
14. Muramatsu F, Kidoya H, Naito H, Sakimoto S, Takakura N. microRNA-125b inhibits tube formation of blood vessels through translational suppression of VE-cadherin. *Oncogene* 査読あり 32, 414-421, 2013 (DOI.10.1038/onc.2012.68.)
15. Satoh T, Kidoya H, Naito H, Yamamoto M, Takemura N, Nakagawa K, Yoshioka Y, Morii E, Takakura N, Takeuchi O, Akira S. Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. *Nature* 査読あり 495, 524-528, 2013 (DOI.10.1038/nature11930.)
16. Sakimoto S, Kidoya H, Kamei M, Naito N, Yamakawa, Sakaguchi H, Wakabayashi T, Nishida K, and Takakura N. An angiogenic role for adrenomedullin in choroidal neovascularization. *PLoS One* 査読あり 8, e58096, 2013 (DOI.10.1371/journal.pone.0058096.)
17. Yamakawa D, Kidoya H, Sakimoto S, Jia W, Naito H, Takakura N. Ligand-independent Tie2 dimers mediate kinase activity stimulated by high dose Angiopoietin-1. *J Biol Chem* 査読あり 288, 12469-12477, 2013 (DOI.10.1074/jbc.M112.433979.)
18. Sawane M, Kajiya K, Kidoya H, Takagi M, Muramatsu F, Takakura N. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity. *Diabetes* 査読あり 62, 1970-1980, 2013 (DOI.10.2337/db12-0604)
19. Matsui T, Kinugasa Y, Tahara H, Kanakura Y, Takakura N. Possible role of mural cell covered mature blood vessels in inducing drug resistance in cancer-initiating cells. *Am J Pathol* 査読あり 182, 1790-1799, 2013. (10.1016/j.ajpath.2013.01.019.)
20. Jia W, Kidoya H, Yamakawa D, Naito H, and Takakura N. Galectin-3 accelerates M2 macrophage infiltration and angiogenesis in tumors. *Am J Pathol* 査読あり 182, 1821-1831, 2013 (DOI.10.1016/j.ajpath.2013.01.017.)
21. Wakabayashi T, Naito H, Takara K, Kidoya H, Sakimoto S, Oshima Y, Nishida K, Takakura N. Identification of Vascular Endothelial Side Population Cells in the Choroidal Vessels and Their Potential Role in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 査読あり 54, 6686-6693, 2013 (DOI.10.1167/iovs.13-12342.)
22. Kawahara H, Naito H, Takara K, Wakabayashi T, Kidoya H, Takakura N. Tumor endothelial cell-specific drug delivery system using apelin-conjugated liposomes. *PLoS One* 査読あり 8, e65499, 2013 (DOI.10.1371/journal.pone.0065499.)
23. Sato Y, Yashiro M, Takakura N. Heregulin Induces Resistance to Lapatinib-mediated Growth Inhibition of HER2-Amplified Cancer Cells. *Cancer Sci* 査読あり 104, 1618-1625, 2013 (DOI.10.1111/cas.12290.)
24. Mohri T, Ueno M, Nagahama Y, Gong ZY, Asano M, Oshima H, Oshima M, Fujio Y, Takakura N. Requirement of SLD5 for Early Embryogenesis. *PLoS One* 査読あり 8, e78961, 2013 (DOI.10.1371/journal.pone.0078961.)
25. Kyutoku M, Nakagami H, Koriyama H, Tomioka H, Nakagami F, Shimamura M, Kurinami H, Zhengda P, Jo DH, Kim JH, Takakura N, Morishita R. Development of novel DNA vaccine for VEGF in murine cancer model. *Sci Rep* 査読あり 3, 3380, 2013 (DOI.10.1038/srep03380.)
26. Takakura N. Regulation of niche molecules for the maintenance of cardiac stem cells. *Circ J* 査読あり 78, 69-70, 2013 (DOI:10.1253/circj.CJ-13-1384)
27. Kinugasa Y & Takakura N. Monoclonal antibody selectively recognizing murine but not human CD44. *Hybridoma* 査読あり 31, 262-266, 2012 (DOI. 10.1089/hyb.2012.0021.)
28. Kidoya H, Takakura N. Biology of the apelin-APJ axis in vascular formation. *J*

- Biochem 査読あり 152, 125-131, 2012 (DOI.10.1093/jb/mvs071.)
29. Sakimoto S, Kidoya H, Naito H, Kamei M, Sakaguchi H, Goda N, Fukamizu A, Nishida K, Takakura N. A role for endothelial cells in promoting the maturation of astrocytes through the apelin/APJ system in mice. Development 査読あり 139, 1327-1335, 2012 (DOI.10.1242/dev.072330.)
 30. Kidoya H, Kunii N, Naito H, Muramatsu F, Okamoto Y, Nakayama T, Takakura N. The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy. Oncogene 査読あり 31, 3254-3264, 2012 (DOI.10.1038/onc.2011.489.)
 31. Yoshioka K, Yoshida K, Cui H, Wakayama T, Takuwa N, Okamoto Y, Du W, Qi X, Asanuma K, Sugihara K, Aki S, Miyazawa H, Biswas K, Nagakura C, Ueno M, Iseki S, Schwartz RJ, Okamoto H, Sasaki T, Matsui O, Asano M, Adams RH, Takakura N, Takuwa. Endothelial PI3K-C2 α , a class II PI3K, has an essential role in angiogenesis and vascular barrier function. Nat Med 査読あり 18, 1560-1569, 2012 (DOI.10.1038/nm.2928.)
 32. Komada Y, Yamane T, Kadota D, Isono K, Takakura N, Hayashi S, Yamazaki H. Origins and properties of dental, thymic, and bone marrow mesenchymal cells and their stem cells. PLoS One 査読あり 7, e46436, 2012 (DOI.10.1371/journal.pone.0046436.)
 33. Maruyama K, Fukasaka M, Vandebon A, Saitoh T, Kawasaki T, Kondo T, Yokoyama KK, Kidoya H, Takakura N, Standley D, Takeuchi O, Akira S. The Transcription Factor Jdp2 Controls Bone Homeostasis and Antibacterial Immunity by Regulating Osteoclast and Neutrophil Differentiation. Immunity 査読あり 37, 1024-1036, 2012 (DOI.10.1016/j.immuni.2012.08.022.)
- [学会発表] (計 31 件)
1. 高倉 伸幸. 血管のパターン形成メカニズムと組織再生への応用. 第 15 回日本再生医療学会総会. (招待講演) 2016 年 3 月 19 日 大阪国際会議場
 2. 高倉 伸幸. 低酸素によるがんの悪性伸展を血管の正常化により抑制する. 第 53 回日本癌治療学会学術集会. (招待講演) 2015 年 10 月 30 日 京都
 3. Nobuyuki Takakura. Pivotal Role of Apelin/APJ System in Arterial-venous Alignment. 2015 Asia-Australia Vascular Biology Biennale. (招待講演) 2015 年 10 月 15 日 釜山 (韓国)
 4. Nobuyuki Takakura. Apelin/APJ system regulates parallel juxtapositional alignment of arteries and veins. The 10th World Congress for Microcirculation. (招待講演) 2015 年 9 月 26 日 京都
 5. 高倉 伸幸. Regulation of vascular niche for cancer stem cells. 新学術領域研究「がん微小環境ネットワークの統合的研究」国際シンポジウム. 2015 年 9 月 11 日 東京大学小柴ホール (東京)
 6. 高倉 伸幸. Molecular mechanism of arterial-venous alignment and its biological significance. 第 21 回日本遺伝子治療学会学術集会. (招待講演) 2015 年 7 月 25 日 大阪国際会議場
 7. 高倉 伸幸. 血液細胞による血管新生の制御. 第 36 回日本炎症・再生医学会. 2015 年 7 月 2 日 東京
 8. 高倉 伸幸. Regulation and maintenance of blood vessels by endothelial stem cells. 第 47 回日本動脈硬化化学会総会・学術集会 (招待講演). 2015 年 7 月 9 日 仙台
 9. 高倉 伸幸. 既存血管における血管内皮幹細胞システムの解明. 第 14 回日本再生医療学会総会 (招待講演) 2015 年 3 月 19 日 パシフィコ横浜 (横浜)
 10. Nobuyuki Takakura. Maintenance of the stemness in cancer stem cells requires CD44 expressed by tumor stromal cells via tissue hypoxia. Joint International Symposium on TGF- β and Cancer (invited speaker). 2015 年 1 月 13 日 つくば国際会議場 (つくば)
 11. Nobuyuki Takakura. Discovery of endothelial stem like cell for the maintenance of blood vessels. CREST International Symposium on Homeodynamics during Development and Diseases (invited speaker). 2014 年 12 月 15 日 八芳園 (東京)
 12. Nobuyuki Takakura. Regulation of angiogenesis in the tumor microenvironment. The 31st Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section. (invited speaker). 2014 年 11 月 28 日 ウィンク愛知 (名古屋)
 13. Nobuyuki Takakura. Discovery of endothelial stem cells and their application in the tissue regeneration. 2014 Annual Meeting of Vascular Science and Medicine Organization at Busan (invited speaker) 2014 年 11 月 7 日 Haeundae (海雲臺) Grand Hotel (韓国釜山)
 14. 高倉 伸幸. がん幹細胞ニッチの形成と制御. 第 32 回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演) 2014 年 7 月 24 日 大阪国際会議場 (大阪)
 15. 高倉 伸幸. 血管形成と幹細胞制御. 第 38 回日本リンパ学会総会 (招待講演). 2014 年 6 月 20 日 北里大学薬学部コンベンションホール (東京)
 16. Nobuyuki Takakura. Cancer stem cells and their vascular niche formation. 2014 Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology (KSBMB) Annual Meeting (invited speaker) 2014 年 5 月 16 日 COEX (韓国・ソウル)
 17. Nobuyuki Takakura. Requirement of endothelial stem cell population for the maintenance and reconstitution of blood vessels. The 18th International Vascular Biology Meeting (invited speaker). 2014 年 4 月 17 日 みやこメッセ (京都)
 18. Nobuyuki Takakura. New approach for cancer treatment. Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations (APAC) (invited speaker). 2014 年 4 月 11 日 帝国ホテル (東京)
 19. 高倉 伸幸. 内皮幹細胞による血管の形成と維持. 第 13 回日本再生医療学会総会 (招待講演) 2014 年 3 月 4 日 国立京都国際会館 (京都)

20. Nobuyuki Takakura. Regulation of angiogenesis in vascular diseases. 12th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems (招待講演) 2013年12月19日 USA,Hawaii
21. 高倉 伸幸. 血管ニッチと幹細胞性制御 第72回日本癌学会学術総会(招待講演) 2013年10月3日 パシフィコ横浜 (横浜)
22. 高倉 伸幸. 血管の幹細胞システム-オーバービュー 第21回日本血管生物医学学会学術総会(招待講演) 2013年9月26日 千里阪急ホテル (大阪)
23. 高倉 伸幸. Growth and maintenance of blood vessels by endothelial stem like cells. 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会(招待講演) 2013年7月18日 京王プラザホテル (東京)
24. 高倉 伸幸. Identification of endothelial stem like cells in the preexisting blood vessels. 第8回研究所ネットワーク国際シンポジウム(招待講演) 2013年6月28日 京都大学・芝蘭会館 (京都)
25. Nobuyuki Takakura. Tumor mature blood vessel specific drug delivery is required for disruption of cancer stem vascular niche. 第20回日本血管生物医学学会学術集会 2012年12月7日 あわぎんホール (徳島)
26. Nobuyuki Takakura. Requirement for perivascular niche for maintenance of cancer stem cells. 第71回日本癌学会学術総会 2012年9月21日 ロイトン札幌 (札幌)
27. 高倉 伸幸. 血管成熟化過程の分子機構 第12回日本抗加齢医学会総会(招待講演) 2012年6月22日 パシフィコ横浜 (横浜)
28. 高倉 伸幸. 血管成熟化過程におけるアクセサリー細胞の役割 第11回日本再生医療学会総会(招待講演) 2012年6月14日 パシフィコ横浜 (横浜)
29. Nobuyuki Takakura. Requirement of endothelial stem-like cells and Tie2-APJ axis for mature blood vessel formation. The International Vascular Biology Meeting (IVBM)2012 (invited speaker) 2012年6月3日 Rhein-Main-Hallen (ドイツ)
30. Nobuyuki Takakura. Identification of endothelial stem like cells in preexisting blood vessels. 2012 Suzhou International Symposium on Basic and Translational Vascular Research (invited speaker) 2012年5月5日 Soochow University (中国)
31. 高倉 伸幸. 血管成熟化による血管病の治療戦略 第49回日本臨床分子医学会学術総会(招待講演) 2012年4月13日 みやこめっせ (京都)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：

国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年月日：
 国内外の別：

[その他]
 ホームページ等
<http://st.biken.osaka-u.ac.jp/>

6. 研究組織
 (1)研究代表者
 高倉 伸幸 (TAKAKURA, Nobuyuki)
 大阪大学・微生物病研究所・教授
 研究者番号：80291954

(2)研究分担者
 ()

研究者番号：

(3)連携研究者
 ()

研究者番号：