

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K07157

研究課題名(和文) 内皮細胞性の維持機構における転写因子の役割

研究課題名(英文) Roles of transcription factors role of transcription factors in the maintenance of endothelial identity

研究代表者

吉松 康裕 (Yoshimatsu, Yasuhiro)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：60586684

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：様々な疾患の悪化に關与する線維芽細胞の一部は、内皮間葉移行という現象を経て内皮細胞から分化する。しかし、その役割や分子機構については不明な点が多いため、本研究でその解明に取り組んだ。内皮細胞が内皮間葉移行を起こさずに内皮細胞としての性質を維持するためには、転写因子の存在が予想されたため探索したところ、血管内皮細胞において機能するEtsファミリー転写因子を同定した。また、同じ内皮細胞であるリンパ管の内皮細胞では異なるEtsファミリー転写因子が重要であることを明らかにした。加えて、これらの転写因子によってそれぞれ制御される内皮間葉移行の誘導因子として、それぞれ別のサイトカインの同定に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回解明されたEndMT抑制因子としてのEtsファミリー転写因子の役割から、内皮細胞から線維芽細胞へと分化する際には、Etsファミリーを含む複数の転写因子によってそれぞれの細胞マーカーの発現が制御を受けることが明らかになり、複雑な転写ネットワークが存在することが示唆された。腫瘍血管内皮細胞やがん関連線維芽細胞は特に正常のそれとは非常に異なる性質を持つことが知られており、腫瘍における特異な生命現象の理解に大きく貢献したと考えられる。さらに今回このEndMTに關与することが示された分子群は、がんにおける新たな標的分子や診断マーカーになる可能性があり、がんの分子標的治療の選択肢を広げた意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：A subset of fibroblasts, which are involved in the malignant progression of various diseases, differentiate from endothelial cells through a phenomenon called endothelial-mesenchymal transition. However, the role and molecular mechanism of the endothelial differentiation remain unclear. Therefore, we attempted to elucidate it in this study. Hypothesizing that transcription factors are necessary for endothelial cells to maintain their properties as endothelial cells without undergoing endothelial-mesenchymal transition, we identified an Ets family transcription factor that functions in blood vascular endothelial cells. We also found that a different Ets family transcription factor is important in lymphatic endothelial cells, which are a different type of endothelial cells. In addition, we were able to identify different endogenous cytokines as accelerators of endothelial-mesenchymal transition that are regulated by these transcription factors, respectively.

研究分野：腫瘍生物学・血管生物学

キーワード：がん関連線維芽細胞 血管 血管内皮細胞 間葉系細胞 内皮間葉移行 TGF- Activin Etsファミリー転写因子

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(1) がんや心疾患の悪性化において内皮間葉移行 (EndMT) が重要な役割を果たす

がんや心疾患においてはその病態を示す主因となる実質細胞のみならず、間質細胞が重要な役割を果たす。がん組織の微小環境は正常組織とは異なる線維芽細胞、炎症性細胞、血管・リンパ管内皮細胞などと、これらの細胞が産生する様々な細胞外基質や分泌物により構成される。特にがんにおけるがん関連線維芽細胞(Cancer Associated Fibroblast: CAF)はがん細胞の増殖や遊走などを亢進する因子を分泌し、がんの悪性化を誘導することが示されている。また心疾患に伴って集積する線維芽細胞が細胞外基質を過剰産生することにより心臓の線維化の原因となる。近年こうした線維芽細胞のおよそ3割までもが内皮細胞由来であることがマウスを用いた病態モデルにより示され(Zeisberg et al., 2007, PMID: 17660828 &17974953)、今後こうした細胞の形成機構を解明することで、関連疾患の治療法の開発につなげる必要がある。

(2) EndMT の発生機序および分子機構は不明な点が多い

このように内皮細胞が CAF などの間葉系細胞へと分化する現象は内皮間葉移行(EndMT)と呼ばれ、本来心臓発生の弁形成において観察される重要な現象である(Sanford et al., 1997, PMID: 9217007; Bartram et al., 2001, PMID: 11390347)。心臓の発生異常を示す遺伝性疾患や遺伝子欠損マウスの解析により、心臓発生における EndMT では transforming growth factor (TGF)- β シグナルが重要な役割を果たすことが明らかにされている。しかし、これらのシグナルがどのような分子機構により EndMT を引き起こすかについては未解明の部分が多く残されている。

(3) TGF- β は Snail や MRTF-A などの転写因子の発現上昇を介して EndMT を誘導する

研究代表者らは、マウス ES 細胞由来の血管内皮細胞が TGF- β の添加により、間葉系細胞へと分化することを発見した(Kokudo et al., 2008, PMID: 18796538)。その際、内皮細胞マーカーの発現が低下し、間葉系細胞マーカーの発現が上昇した。また TGF- β 阻害剤により内因性的 TGF- β シグナルを抑制すると、この EndMT は阻害された。さらにこの EndMT においては上皮間葉移行(EMT)転写因子 Snail の発現が必要十分であることが示された。研究代表者らは臍臓由来の血管内皮細胞でも TGF- β により EndMT が誘導されること、Myocardin ファミリー転写因子 MRTF-A の発現が誘導され間葉系細胞マーカーの発現誘導に重要な役割を果たすことを明らかにした(Mihira et al., 2012, PMID: 21984612)。

2. 研究の目的

本研究課題では、EndMT の分子機構を解明し EndMT を標的としたがんや心疾患の新規治療法の開発につながる知見を得るために、まず EndMT を血管内皮細胞の性質(「内皮細胞性」)を維持するための機構の破綻と捉え、EndMT を調節するシグナル(因子)と共にその下流で EndMT の誘導を調節する転写因子に着目し、その作用機構を明らかにして EndMT の転写ネットワークを解明することを目的とする。EndMT の研究はこれまで代表的な誘導因子(サイトカイン)の

TGF- β を中心に行われ、この下流で働く EndMT を促進する転写因子について解析が進んでいる。一方で、これに拮抗する役割を持つ転写因子は内皮細胞性の維持に重要だと考えられるが、これまでほとんど解析が行われていなかった。そこで、本研究課題では、EndMT を抑制する転写因子、すなわち内皮細胞性の維持に必須の転写因子を探索し、その分子の EndMT における作用機序を解明する。次に、その転写因子について内皮細胞特異的な欠損マウスを用い、マウスの発生期の心臓形成や病態モデル（成体の腫瘍形成時および臓器線維化の過程）で EndMT の発生効率がどう変化するかを解析することでその役割を明らかにすることを目標にする。

3. 研究の方法

(1) これまでに血管内皮形成に必須であることが示されている遺伝子群に着目して、スクリーニングを行う。培養した血管内皮細胞に上記転写因子の遺伝子を導入し、これに TGF- β で刺激を加えて EndMT を誘導し、定量的 RT-PCR により解析することにより間葉系細胞マーカーの発現低下および内皮細胞マーカー（血管内皮増殖因子受容体 VEGFR2 など）の発現上昇を指標にして、EndMT を抑制する転写因子を同定していく。

(2) 上記で絞り込まれた転写因子について siRNA を血管内皮細胞に導入することで遺伝子発現を低下させて、EndMT の効率にどのような影響があるかを検討する。具体的には、上記の方法に倣い定量的 RT-PCR により間葉系細胞マーカーおよび内皮細胞マーカーの発現を指標にして解析する。

(3) 上記で同定された転写因子の欠損マウスの解析を発生期および病態モデルにおいて行い、その転写因子の発現の有無によって EndMT の効率がどのように変化するかを検討する。

4. 研究成果

(1) 血管内皮細胞において EndMT を抑制する転写因子を同定した

マウス臍臓由来血管内皮細胞 MS-1 にいくつかの転写因子を発現するプラスミドを導入して遺伝子発現させたところ、EndMT を抑制する候補因子として Ets ファミリー転写因子を同定した。ヒト臍帯動脈内皮細胞 (human umbilical artery endothelial cell: HUVEC) およびヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cell: HUVEC) を用いて、その役割について解析を進めた。具体的には、TGF- β を添加することによって EndMT を誘導させた条件下で、TGF- β によってこの遺伝子の発現を siRNA を用いて低下させると、間葉系細胞マーカーの発現は顕著に上昇した。また、内皮細胞から間葉系細胞へと分化したことを示すために Phalloidin 染色を行ったところ、F-actin によるストレスファイバー形成が促進されており、間葉系細胞の特徴を示した。さらに、間葉系細胞の性質として細胞の遊走能についてチャンバーマイグレーションアッセイを行ったところ、顕著に細胞の遊走能が亢進していた。以上から、この Ets ファミリー転写因子は内皮細胞の性質維持に必須であり、その発現が低下すると EndMT が引き起こされることが示された。

(2) EndMT を亢進させる内因性のサイトカインは、TGF- β のアイソフォームの一つである

このEtsファミリー転写因子の発現低下によって誘導されるEndMTについて、その原因となる遺伝子を探索したところ、TGF-βのアイソフォームの一つであるTGF-β2であることが明らかになった。以前TGF-βのEndMTに対する誘導作用を検討していた際に炎症性サイトカインであるtumor necrosis factor (TNF)-αがTGF-βに対して促進的な作用を示すことを見出していたが、この際のアイソフォームと同じものであった。以上のことから、EndMTにおけるTGF-βの発現上昇においてはこのTGF-β2が重要であると考えられた。

(3) EndMTを経て生成されたがん関連線維芽細胞は、上皮間葉移行を誘導する

以上の結果から、このTGF-β2の活性について検討を行う目的で、EndMTを起こした細胞の培養上清を上皮的の口腔がん細胞に添加したところ、このがん細胞における間葉系細胞マーカーの発現が上昇しており、上皮系細胞の悪性の指標となる上皮間葉移行を誘導した。またこの上皮間葉移行はTGF-βに対する中和抗体の添加によって抑制された。この結果から、血管内皮細胞がEndMTによってがん関連線維芽細胞として機能し、がんの悪性に寄与することが示唆された。

(4) リンパ管内皮細胞においてもEndMTが誘導され、老化との相関が見られる

以上の血管内皮細胞で得られた結果が、同じ内皮細胞であるが種類の異なるリンパ管内皮細胞においても同様なものかについてTGF-βを細胞に添加することで検討を行った。リンパ管内皮細胞においては、リンパ管内皮細胞マーカーの発現低下および間葉系細胞マーカーの発現上昇が観察され、細胞の遊走能の亢進が見られた。さらに細胞の透過性に関するアッセイを東京大学生産技術研究所の松永行子博士のグループの協力により行ったところ、細胞の透過性が亢進しており、細胞間接着能が低下していることが示唆された。以上から、同様にEndMTを引き起こすことが明らかになった。

さらに株式会社資生堂の加治屋健太郎博士らのグループは、40歳以上のヒト由来の皮膚サンプルにおいて40歳未満のものと比較したところ、EndMTが亢進していることを見出した。このことは、老化したリンパ管ではEndMTが亢進することを示している。

(5) リンパ管内皮細胞におけるEndMTでは、内因性のTGF-βシグナルではなくActivinシグナルが重要である

次にリンパ管内皮細胞におけるEndMTを亢進する分子機構を探るために血管内皮細胞と同様にTGF-βに着目したところ、内因性のTGF-βのアイソフォームの発現は上昇していなかった。そこで、TGF-βと類似の活性を持つActivinシグナルに着目したところ、Activin Aの前駆体であるInhibin βAの発現が上昇しており、一方でActivinの阻害因子であるFollistatinの発現が低下していた。この結果からリンパ管内皮細胞のEndMTにおいては内因性のActivinシグナルが亢進していくことが示唆された。

(6) マウスの心臓の弁形成においては、Ets ファミリー転写因子の関与は見いだせていない

今回、血管内皮細胞において EndMT を抑制する Ets ファミリー転写因子の内皮細胞特異的なマウス(TEK-Cre マウス)の解析を行ったが、EndMT が発生するとされる心臓の弁形成における顕著な表現型は現在までに見出せなかった。

(7) 線維芽細胞増殖因子FGF-2は、腫瘍形成において血管内皮細胞から筋線維芽細胞の分化に抑制的に働く

腫瘍組織におけるCAFは、厳密にはがんを悪性化させる筋線維芽細胞（悪玉CAF）と非筋線維芽細胞（善玉CAF）に分類される。後者としてはがん進展を抑制する活性化線維芽細胞が存在することがわかっている。以前、研究代表者らのグループはTGF- β が筋線維芽細胞の生成を誘導することを見出していた。北海道大学の樋田京子博士のグループの協力により腫瘍血管内皮細胞を用いた細胞特性解析および腫瘍形成モデルによるマウス個体解析を行ったところ、線維芽細胞増殖因子FGF-2によりこの筋線維芽細胞（悪玉CAF）の生成が抑制されることが明らかになった。この分子機序として、TGF- β は転写因子MRTF-Aの発現を上昇させることで筋線維芽細胞のマーカー（ α -SMA）の発現を誘導するが、FGF2により活性化されるEtsファミリー転写因子の一つ、Eik1がMRTF-Aの作用を阻害することによって α -SMAの発現を低下させていた。以上から、FGF2がTGF- β によるTECからの悪玉CAFの形成を抑制することが明らかとなった。Eik1は（1）で見出したEtsファミリー転写因子とは異なる遺伝子であり、複数のEtsファミリー転写因子がEndMTに対して抑制的に働くことが明らかになった。

以上から、EndMTを制御する、TGF- β 以外のサイトカインおよびその下流で機能する転写因子について詳細な分子機序が明らかになった。今回は血管内皮細胞においては、主にがんの進展における役割に焦点をあてたが、リンパ管内皮細胞においては老化との相関も見出された。今回の研究成果に関連した血管内皮細胞に着目した国際誌2誌での発表では、がん進展におけるCAFの役割を新規に解明したことで、CAFの理解がさらに深く進むことに貢献したと思われる。また、この中で示した分子機序については、がんの新たな標的分子やがんの悪性度を評価する診断マーカーとして今後有効になる可能性がある。リンパ管内皮細胞においては、老化に相関したリンパ管の機能評価マーカーや皮膚そのものの老化マーカーとしての有効性が考えられたため、特許化を行った。これは今後の老化研究や医学的な見地からの老化予防対策への貢献が予想される。EndMTはがんや老化のみならず関与が報告されている疾患領域の幅が非常に広いことから、今回明らかにした知見は、今後はそういった疾患に対しても共通機構となる可能性があり、現時点ではそのような疾患の治療標的を考える上でも重要になる発展性を持っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yoshimatsu Yasuhiro*, Kimuro Shiori*, Pauty Joris, Takagaki Kazuki, Nomiyama Sanae, Inagawa Akihiko, Maeda Kentaro, Podyma-Inoue Katarzyna A., Kajiya Kentaro, Matsunaga Yukiko T., Watabe Tetsuro (*equal contribution)	4. 巻 15
2. 論文標題 TGF-beta and TNF-alpha cooperatively induce mesenchymal transition of lymphatic endothelial cells via activation of Activin signals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0232356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0232356	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 Ojima Chiharu, Noguchi Yuri, Miyamoto Tatsuki, Saito Yuki, Orihashi Hiroki, Yoshimatsu Yasuhiro, Watabe Tetsuro, Takayama Kentaro, Hayashi Yoshio, Itoh Fumiko	4. 巻 111
2. 論文標題 Peptide 2 from mouse myostatin precursor protein alleviates muscle wasting in cancer associated cachexia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2954 ~ 2964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14520	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 Yoshimatsu Yasuhiro, Wakabayashi Ikumi, Kimuro Shiori, Takahashi Naoya, Takahashi Kazuki, Kobayashi Miho, Maishi Nako, Podyma Inoue Katarzyna A., Hida Kyoko, Miyazono Kohei, Watabe Tetsuro	4. 巻 111
2. 論文標題 TNF enhances TGF induced endothelial to mesenchymal transition via TGF signal augmentation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2385 ~ 2399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14455	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 Takahashi Kazuki, Akatsu Yuichi, Podyma-Inoue Katarzyna A., Matsumoto Takehisa, Takahashi Hitomi, Yoshimatsu Yasuhiro, Koinuma Daizo, Shirouzu Mikako, Miyazono Kohei, Watabe Tetsuro	4. 巻 295
2. 論文標題 Targeting all transforming growth factor- isoforms with an Fc chimeric receptor impairs tumor growth and angiogenesis of oral squamous cell cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 12559 ~ 12572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.012492	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 Fujimoto Makoto, Kamiyama Miki, Fuse Kosuke, Ryuno Hiroki, Odawara Takeru, Furukawa Natsuki, Yoshimatsu Yasuhiro, Watabe Tetsuro, Prchal Murphy Michaela, Sexl Veronika, Tahara Hideaki, Hayakawa Yoshihiro, Sato Takehiro, Takeda Kohsuke, Naguro Isao, Ichijo Hidenori	4. 巻 112
2. 論文標題 ASK1 suppresses NK cell mediated intravascular tumor cell clearance in lung metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1633 ~ 1643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14842	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 Yoshimatsu Yasuhiro, Watabe Tetsuro	4. 巻 60
2. 論文標題 Roles of Transcription Factors and Signaling Networks in the Regulation of Lymphatic Endothelial Cell Function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Japanese College of Angiology	6. 最初と最後の頁 193 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7133/jca.20-00032	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 Akatsu Y*, Takahashi N*, Yoshimatsu Y*, Kimuro S, Muramatsu T, Katsura A, Maishi N, Suzuki HI, Inazawa J, Hida K, Miyazono K, Watabe T. (*equal contribution)	4. 巻 13
2. 論文標題 Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor- α -induced endothelial-to-myofibroblast transition of tumor endothelial cells via E1k1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	6. 最初と最後の頁 1706-1724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.12504.	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 Okamoto H*, Yoshimatsu Y*, Tomizawa T*, Kunita A*, Takayama R*, Morikawa T, Komura D, Takahashi K, Oshima T, Sato M, Komai M, Podyma-Inoue KA, Uchida H, Hamada H, Fujiu K, Ishikawa S, Fukayama M, Fukuhara T, Watabe T. (*equal contribution)	4. 巻 9
2. 論文標題 Interleukin-13 receptor 2 is a novel marker and potential therapeutic target for human melanoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 1281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39018-3	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 Takahashi K, Podyma-Inoue KA, Takao C, Yoshimatsu Y, Muramatsu T, Inazawa J, Watabe T.	4. 巻 85
2. 論文標題 Regulatory role of transforming growth factor- signals in the migration and tumor formation of HOC313-LM cells, an oral squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of the Stomatological Society	6. 最初と最後の頁 52-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 諸岡七美, 吉松康裕	4. 巻 50
2. 論文標題 リンパ管の成熟過程を制御する新規リモデリング因子	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 678-681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 吉松康裕, 宮崎秀幹, 山崎智子, 三嶋弘一, 赤津裕一, 伊藤太智, 稲川諒彦, 宮園浩平, 渡部徹郎	4. 巻 40-2
2. 論文標題 リンパ管形成における血小板由来増殖因子シグナルの役割とその分子メカニズム	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 リンパ学 Japanese journal of lymphology	6. 最初と最後の頁 94-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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37件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 吉松康裕
2. 発表標題 見えてきたリンパ管の新たな役割と関連疾患
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 フォーラム「管学」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuhiro Yoshimatsu, Kohei Miyazono, Tetsuro Watabe.
2. 発表標題 Regulatory mechanism of endothelium-derived TGF- β /Activin signals activated during endothelial-mesenchymal transition
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 2020年

1. 発表者名 Kazuki Takahashi, Katarzyna A. Inoue, Atsushi Kaida, Akinari Sugauchi, Toshihiro Uchihashi, Yasuhiro Yoshimatsu, Susumu Tanaka, Masahiko Miura, Mikihiro Kogo, Tetsuro Watabe.
2. 発表標題 TGF- β -induced cell cycle arrest is associated with increased migration and metastasis of oral squamous carcinoma cells.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuhiro Yoshimatsu, Ikumi Wakabayashi, Shiori Kimuro, Naoya Takahashi, Kazuki Takahashi, Miho Kobayashi, Katarzyna A. Podyma-Inoue, Kohei Miyazono, Tetsuro Watabe.
2. 発表標題 Endothelial-derived TGF- β signals activated during endothelial-to-mesenchymal transition induce EMT of oral cancer cells
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Katarzyna A. Inoue, Kazuki Takahashi, Maki Saito, Atsushi Kaida, Akinari Sugauchi, Toshihiro Uchihashi, Yasuhiro Yoshimatsu, Susumu Tanaka, Masahiko Miura, Mikihiro Kogo, Tetsuro Watabe.
2. 発表標題 Oral squamous carcinoma cells under TGF- β -induced cell cycle arrest represent highly motile and invasive population
3. 学会等名 AACR Virtual Special Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉松康裕, 宮園浩平, 渡部徹郎
2. 発表標題 血管・リンパ管内皮細胞の恒常性維持機構におけるtransforming growth factor- スーパーファミリーの役割
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若林育海, 吉松康裕, 紀室志織, 高橋直也, 高橋和樹, 伊東史子, 小林美穂, 井上カタジナアンナ, 宮園浩平, 渡部徹郎
2. 発表標題 TNF- はTGF- シグナルの増強を介してTGF- によって 誘導される血管の内皮間葉移行を促進する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuhiro Yoshimatsu, Ikumi Wakabayashi, Shiori Kimuro, Naoya Takahashi, Kazuki Takahashi, Miho Kobayashi, Katarzyna A. Podyma-Inoue, Kohei Miyazono, Tetsuro Watabe.
2. 発表標題 Endothelial-Derived Transforming Growth Factor- /Activin Signals Activated by Inflammation-Related Cytokines During Endothelial-to-Mesenchymal Transition Induce Epithelial-to-Mesenchymal Transition
3. 学会等名 The 21st International Vascular Biology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西野宏一, 吉松康裕, 関本康人, 岡本翔一, 村松智輝, 三谷恵子, 小林悦子, 江花弘基, 栗原正利, 稲澤謙治, 高橋和久, 渡部徹郎, 瀬山邦明
2. 発表標題 リンパ脈管筋腫症肺組織からのリンパ管内皮細胞の分離および特性分析
3. 学会等名 第44回日本リンパ学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉松康裕, 宮園浩平, 渡部徹郎
2. 発表標題 内皮細胞の恒常性維持機構におけるtransforming growth factor- スーパーファミリーの役割
3. 学会等名 第44回日本リンパ学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉松康裕
2. 発表標題 リンパ管内皮細胞の恒常性維持機構におけるtransforming growth factor- スーパーファミリーの役割
3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉松康裕
2. 発表標題 血管・リンパ管内皮細胞の恒常性維持機構におけるtransforming growth factor- スーパーファミリーの役割
3. 学会等名 第19回日本本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉松康裕, 赤津裕一, 高橋直也, 紀室志織, 村松智輝, 桂彰宏, 間石奈湖, 鈴木洋, 稲澤譲治, 樋田京子, 宮園浩平, 渡部徹郎.
2. 発表標題 線維芽細胞増殖因子 (FGF2) は腫瘍血管内皮細胞においてTGF- によって誘導される内皮-筋線維芽移行を制御する
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 吉松康裕
2. 発表標題 リンパ管内皮細胞の機能制御における転写因子・シグナルネットワークの役割
3. 学会等名 第60回日本脈管学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 紀室志織、吉松康裕、稲川諒彦、前田健太郎、渡部徹郎。
2. 発表標題 Transforming growth factor- およびtumor necrosis factor- はActivinシグナルの活性化を介してリンパ管内皮細胞における内皮間葉移行を亢進する
3. 学会等名 第27回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山莉那、岡本勇人、吉松康裕、富澤泰志、国田朱子、高橋和樹、井上カタジナアンナ、深山正久、福原武志、渡部徹郎。
2. 発表標題 悪性黒色腫の進展におけるIL13R 2の機能解析
3. 学会等名 第27回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉松康裕、稲川諒彦、紀室志織、前田健太郎、渡部徹郎。
2. 発表標題 リンパ管内皮細胞における内皮間葉移行の分子メカニズム
3. 学会等名 第43回日本リンパ学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉松康裕
2. 発表標題 リンパ管内皮細胞における内皮間葉移行 (EndMT) の分子機序
3. 学会等名 第83回日本口腔病学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉松康裕
2. 発表標題 リンパ管の形成過程や恒常性維持における転写因子・シグナル経路
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 高橋和樹, 井上カタジナアンナ, 吉松康裕, 戒田篤志, 三浦雅彦, 渡部徹郎.
2. 発表標題 口腔扁平上皮がん細胞のTGF- による悪性化と細胞周期制御の関連性の検討
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉松康裕
2. 発表標題 リンパ管内皮細胞における転写因子・シグナルネットワークの役割
3. 学会等名 第42回日本リンパ学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiro Yoshimatsu, Taishi Tomizawa, Tetsuro Watabe.
2. 発表標題 BMP-9-ALK1 signal enhances TGF- β -induced endothelial-to-mesenchymal transition
3. 学会等名 12th International BMP Conference 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiro Yoshimatsu, Akihiko Inawaga, Shiori Kimuro, Tetsuro Watabe.
2. 発表標題 Molecular mechanism of transforming growth factor β -induced endothelial-to-mesenchymal transition in lymphatic endothelial cells
3. 学会等名 The 16th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiro Yoshimatsu, Naoya Takahashi, Kentaro Maeda, Kazuki Yoneyama, Kohei Miyazono, Tetsuro Watabe.
2. 発表標題 Tumor necrosis factor- α enhances transforming growth factor- β -induced endothelial mesenchymal transition in endothelial cells by augmenting both TNF- α and TGF- β signals reciprocally
3. 学会等名 International Vascular Biology Meeting 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉松康裕、稲川諒彦、宮崎秀幹、山崎智子、赤津裕一、三嶋弘一、伊藤太智、宮園浩平、渡部徹郎
2. 発表標題 リンパ管形成や恒常性維持における転写因子・シグナルネットワークの役割
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲川諒彦, 吉松康裕, 前田健太郎, 渡部徹郎
2. 発表標題 Tumor necrosis factor- はtransforming growth factor- により誘導されるリンパ管内皮細胞の内皮間葉移行を亢進する
3. 学会等名 第25回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉松康裕
2. 発表標題 もうひとつの脈管「リンパ管」
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会 (Conbio2017フォーラム ネオ血管学・新血管時代の幕開け)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉松康裕
2. 発表標題 リンパ管形成を制御するシグナル・転写因子
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katarzyna A. Inoue, Kazuki Takahashi, Takumi Matsuda, Yasuhiro Yoshimatsu, Miki Yokoyama, Tetsuro Watabe
2. 発表標題 Exosomes secreted by oral squamous carcinoma cells undergoing TGF- -induced epithelial to mesenchymal transition
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuki Takahashi, Katarzyna A. Inoue, Yasuhiro Yoshimatsu, Atsushi Kaida, Masahiko Miura, Tetsuro Watabe
2. 発表標題 Cell cycle arrest in oral squamous carcinoma cells undergoing TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tetsuro Watabe, Kazuki Takahashi, Takumi Matsuda, Yasuhiro Yoshimatsu, Atsushi Kaida, Masahiko Miura and Katarzyna A. Inoue
2. 発表標題 Relationship between cell cycle arrest and epithelial to mesenchymal transition (EMT) induced by TGF- β in oral squamous carcinoma cell
3. 学会等名 ERATO/AMED-CREST/PRESTO Joint International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuki Takahashi, Katarzyna A. Inoue, Yasuhiro, Yoshimatsu, Atsushi Kaida, Masahiko Miura, Tetsuro Watabe
2. 発表標題 Cell cycle arrest in oral squamous carcinoma cells undergoing TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition
3. 学会等名 Platform of Advanced Animal Model Support, FY2017 Technical Training Course for the youth
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuhiro Yoshimatsu
2. 発表標題 Roles of signaling and transcriptional networks in the formation and maintenance of Blood and lymphatic vessels
3. 学会等名 The 15th Japan-Korea Joint Symposium of Vascular Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuhiro Yoshimatsu
2. 発表標題 内皮細胞の恒常性維持におけるシグナル・転写ネットワークの役割
3. 学会等名 第5回リンパ学に関する松本カンファレンス
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katarzyna A. Inoue, Kazuki Takahashi, Takumi Matsuda, Yasuhiro Yoshimatsu, Atsushi Kaida, Masahiko Miura, Tetsuro Watabe
2. 発表標題 Cell cycle arrest in oral squamous carcinoma cells undergoing TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition
3. 学会等名 FASEB Conference "TGF- β Superfamily: Signaling in Development and Disease" (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuhiro Yoshimatsu, Taichi Itoh, Akihiko Inagawa, Kohei Miyazono, Tetsuro Watabe
2. 発表標題 ELK3 is a functional regulator of Prox1 in lymphatic endothelial cells
3. 学会等名 Lymphatic Forum 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉松康裕
2. 発表標題 リンパ管形成における血小板由来増殖因子シグナルの役割とその分子メカニズム
3. 学会等名 第41回日本リンパ学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 吉松康裕, 山崎智子, 赤津裕一, 原田香織, 三嶋弘一, 宮崎秀幹, 伊藤太智, 稲川諒彦, 紀室志織, 宮園浩平, 渡部徹郎.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ライフメディコム	5. 総ページ数 4
3. 書名 リンパ学 第42巻, 1号 「リンパ管内皮細胞における転写因子・シグナルネットワークの役割」	

1. 著者名 吉松康裕, 渡部徹郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 7
3. 書名 医学のあゆみ 第270巻, 1号 「内皮間葉移行におけるTGF- シグナルの役割」	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 老化抑制剤	発明者 渡部徹郎, 吉松康裕, 加治屋健太郎, 高垣 知輝	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-240373	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 老化抑制剤のスクリーニング方法	発明者 渡部徹郎, 吉松康裕, 加治屋健太郎, 高垣知輝	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-240198	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

<p>がんを進展させるがん関連線維芽細胞の血管内皮細胞からの形成を抑制するしくみを解明 https://www.amed.go.jp/news/release_20190703-02.html</p> <p>Tumor progression depends on the tumor microenvironment https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-10/tmad-tpd100120.php</p>
--

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