

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02996

研究課題名(和文) 口腔がんエクソソームによるがんの転移促進機構の解明と転移制御への応用

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism for cancer metastasis induced by oral cancer exosome and development of novel therapy for metastatic cancer

研究代表者

樋田 京子 (Hida, Kyoko)

北海道大学・歯学研究院・教授

研究者番号：40399952

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：がんは自らの進展、転移のために盛んに血管新生をおこし、がん細胞が分泌するエクソソームは周囲の間質細胞の形質を変えることから注目されている。本研究では原発巣ならびに遠隔臓器の血管に形質変化をもたらす転移に関与しているがんのエクソソームmiRNAの同定とその分子メカニズムを明らかにしがんの転移制御戦略の構築につなげる。

in vivo 腫瘍モデルにおいて、がんのmiRNA Xがエクソソームによる運搬され、腫瘍血管内皮細胞に取り込まれることを示した。miRNA Xが血管内皮のバリア機能が減弱させ、転移を促進させることを見出し、新たな転移メカニズムを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転移はがんの死因の約9割を占めるといわれ、その制御はがん治療戦略の最重要課題の1つである。今回の研究により、原発巣と転移先臓器両方の血管のバリア機構を抑制するがんのエクソソームのmiRNAが見出された。本miRNAは血中エクソソームにも検出されることから、がんの転移診断、予後予測診断にも重要である。さらにこのmiRNAを標的とすることで、がんの転移を原発巣からの癌細胞の離脱、遠隔臓器の血管からの転移組織への侵入といった複数のステップで転移を抑制することが可能となる。新しい治療法につながる重要な成果である。

研究成果の概要(英文)：Cancer actively undergoes angiogenesis due to its progression and metastasis, and exosomes secreted by cancer cells are attracting attention because they change the traits of surrounding stromal cells. In this study, we will identify the exosome miRNA of cancer that causes phenotypic changes in the blood vessels of the primary lesion and distant organs and is involved in metastasis, clarify its molecular mechanism, and lead to the construction of a cancer metastasis inhibition strategy.

In an in vivo tumor model, we showed that cancer miRNA X is transported by exosomes and taken up by tumor vascular endothelial cells. We found that miRNA X attenuates the barrier function of the vascular endothelium and promotes metastasis, and clarified a new metastasis mechanism.

研究分野：細胞生物学, がん生物学

キーワード：悪性腫瘍 血管新生 転移

## 1. 研究開始当初の背景

現在、外科的技術の向上はめざましく、がん原発巣の制御は可能になりつつある。一方、がん患者の死亡原因の90%は転移であるが、転移の制御法に関する研究は原発巣のそれと比べて遅れをとっており、転移を防ぐ有効な治療は未だない。血管はがんの悪性化に重要な役割を担っている。また血管は転移の gate way にもなっており、血管新生なくしてがんは遠隔転移しない。このことから血管を攻撃しがんを兵糧攻めにするというコンセプトで新しい抗癌剤、血管新生阻害剤が認可された。現在の血管新生阻害剤の大半は血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor: VEGF のシグナルを遮断する。ヒト化 VEGF 中和抗体:ペバシズマブ(商品名アバスタブ)が最も有名で、多くの患者の予後を改善しており、現在抗癌剤の中でも世界第2位の売り上げを誇る。ところが、VEGF は正常血管にも必須の生存シグナルであるためその遮断によって時に致死的な有害事象(咯血、消化管出血など)も報告されている。したがって、VEGF 以外の腫瘍血管に特異的な新たな分子を同定し、治療標的とする必要があること、さらには本剤を投与すべき、あるいは禁忌の患者を見分けるためのコンパニオン診断薬として応用することが必要である。そのためには、血管新生阻害療法に標的である腫瘍血管の内側を裏打ちしている腫瘍血管内皮細胞(Tumor Endothelial Cell: TEC)の分子基盤、生物像の解明が必要であるが、腫瘍血管内皮細胞の生物像は長い間ベールに包まれていた。しかし、この十数年申請者らは腫瘍血管内皮細胞の分離と培養に成功しこれまで様々な異常を報告してきた。また、腫瘍血管に特異的で副作用の少ない治療法の開発を目指した研究も進めてきた。さらにがんの悪性度の違い、微小環境の違いによる腫瘍血管内皮細胞の多様性があることがわかってきた。これまでがん細胞の培養上清中の過剰な VEGF が血管の異常性の一因であることを見出している。しかし、申請者は培養上清を加熱処理しタンパクを不活化させても腫瘍血管内皮様の一部の性質が誘導されることを見出した。そこで miRNA などの核酸に着目した。がん細胞は直径が 50~200nm ほどの小胞体、エクソソームを分泌し、自らの増殖や転移に都合が良いように周囲を変化させる。エクソソームは熱・強酸・高塩濃度などの環境に耐性があり、血液などの体液においても安定なためバイオマーカーとして注目されている。また、エクソソームには miRNA と呼ばれる約 20 塩基程度の短鎖 RNA が含まれる。miRNA は相補的な配列を標的とし数百の遺伝子発現を制御することから、バイオマーカーとしてだけでなく細胞の fine tuner としてその生理的意義の高さゆえ注目を集めている。最近、がんのエクソソームが脳血管に miRNA を送り込み、血管内皮細胞間の接着を低下させ、がん細胞の血管外浸潤さらに脳転移の増加をおこすという興味深い報告がなされた(Tominaga et al., Nat Commun 2015)。申請者らも、正常血管内皮細胞ががん細胞のエクソソームをエンドサイトーシスで取り込み、腫瘍血管内皮細胞の性質の一部を獲得することを報告した(PLoS ONE 2012)。さらに最近、高転移性がん細胞のエクソソームに特異的に含まれる miRNA を同定し、それが IL6/STAT3 経路を活性化して血管内皮に薬剤耐性をもたらすことを発見している(論文投稿中、2017年日本癌学会 International session シンポジウム発表)。一方、間質細胞もがんの薬剤耐性や転移のステップに重要な役割を担っていることが明らかとなってきた。特に我々の腫瘍血管内皮細胞の薬剤耐性に関する知見は、これまでがん細胞のみが耐性を獲得するという概念に反し、間質の細胞もまた耐性を獲得することを示す。またこうした腫瘍血管内皮細胞の異常性にはがんのエクソソーム miRNA が関与していることを示すものである。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、原発巣内や転移先の血管内皮に作用する転移関連がん細胞エクソソーム miRNA を同定し、転移阻害薬の標的、あるいはがんの転移予測マーカーとしての有用性を探ることである。

## 3. 研究の方法

口腔がんの転移に関連するエクソソーム miRNA のプロファイリングを行い、血管内皮細胞の細胞間接着、接着分子の変化への影響を解析した。これら miRNA 標的分子を同定し、腫瘍血管における発現とがん悪性度との関連を明らかにし、エクソソームや miRNA、その標的分子のバイオマーカーとしての可能性や治療標的としての意義を探究した。具体的に行った実験は以下のとおりである。

(1)転移性の癌細胞に特異的なエクソソーム miRNA の同定: 高転移性・低転移性のがん細胞の培養上清から超遠心法によりエクソソームを精製し、CD9、CD63などの膜抗原の発現を確認した後 miRNA を抽出した。miRNA アレイにより転移能の異なるがん細胞エクソソーム内の miRNA レベルを比較し、miRNA について Taqman-qPCR 法で再現性を確認した。

(2)高転移性がん由来エクソソーム miRNA の血管内皮への影響の解析 (*in vitro*):

(1)で絞り込まれた miRNA を正常血管内皮細胞に導入したもの、ならびに悪性度の異なるがんそれぞれのエクソソームを処理した正常血管内皮においてその遺伝子発現を比較する。血管内皮細胞の接着分子ならびに内皮細胞間接着分子の発現変動に注目する。上記で選別された miRNA のうち細胞間接着分子や接着分子 mRNA 発現を変動させるものを miRNA-X として同定した。さらに、エクソソーム miRNA-X による血管内皮細胞の形質変化を解析した。特にがん細胞の血管内皮細胞への接着性、血管内皮のモノレイヤーに対するがん細胞の浸潤性を解析した。

(3)高転移性がんエクソソーム miRNA-X の標的分子同定：上記で絞り込まれた miRNA-X の標的遺伝子をしばりこみ、miR-X 導入による正常血管内皮細胞の発現変動解析 (DNA マイクロアレイ, Real time PCR) と 3' UTR assay により同定した。

(4)miRNA-X を標的とした転移抑制の試み (*in vivo*): miRNA-X (あるいは anti-miR-X) と GFP あるいは RFP を共発現させたがん細胞による腫瘍モデルを用いて転移抑制の有無を調べる。また、がん細胞エクソソームを静脈内投与し、遠隔臓器の血管のエクソソーム取り込みならびに VE-cadherin, E-selectin, ICAM などの血管の接着分子の発現を免疫染色により解析した。

(5)ヒト臨床検体における miRNA 発現解析：がん患者の血液や唾液から超遠心法あるいは Exoquick によりエクソソームを抽出、miRNA-X のレベル解析する、現存の SCC, CA-125 などの診断マーカーとの比較検討をおこなった。

#### 4. 研究成果

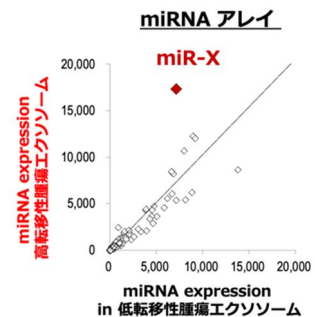
がんは自らの進展、転移のために盛んに血管新生をおこし、がん細胞が分泌するエクソソームは周囲の間質細胞の形質を変えることから注目されている。血管はがんが遠隔臓器に転移する際の重要な経路 (gate way) となっている。本研究では原発巣ならびに遠隔臓器の血管に形質変化をもたらす転移に関与しているがんのエクソソーム miRNA の同定とその分子メカニズムを明らかにしがんの転移制御戦略の構築につなげる。

今年度は *in vivo* 腫瘍モデルにおいて血管内皮における miRNA X ならびに標的分子の発現を解析した。ヒトがん細胞を移植したマウス腫瘍モデルにおいて、ヒト CD63 抗体を用いた染色により、がんエクソソームがマウス腫瘍血管内皮細胞に取り込まれていることを示すことができた。

前年度までに見出している高転移性のがんエクソソーム内に含まれる miRNA X と、RFP を共発現させた低転移性がん細胞による腫瘍モデルを用いて *in vivo* 転移能の変化を調べた。また、がん細胞エクソソームを静脈内投与し、遠隔臓器の血管のエクソソーム取り込みならびに VE cadherin, E-selectin, ICAM などの血管の接着分子の発現を免疫染色により解析した。miRNA-X 過剰発現癌細胞エクソソームにより血管の VE cadherin の発現が減少し、血管のバリア機能が減弱することによる転移促進のメカニズムが示唆された。さらにはがん患者の血液を用いて超遠心法によりエクソソームを抽出、miRNA-X のレベル解析を行った。健常者の血液エクソソームと比較するとがん患者の血中エクソソーム内の miRNA-X のレベルが有意に高いことがわかり miRNA-X のバイオマーカーとしての応用の可能性が示された。

##### (1) 高転移性の癌細胞に特異的なエクソソーム miRNA の同定：

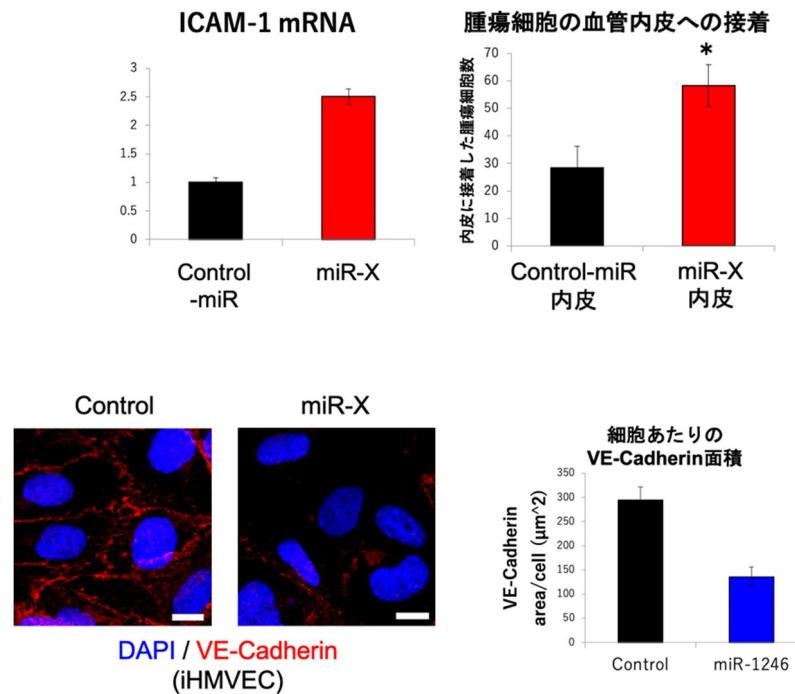
高転移性・低転移性のがん細胞の培養上清から超遠心法によりエクソソームを精製し、CD9, CD63 などの膜抗原の発現を確認した後 miRNA を抽出する。miRNA アレイにより転移能の異なるがん細胞エクソソーム内の miRNA レベルを比較したところ、miRNA-X が絞り込まれ(右図)、以降の解析でその機能を追跡した。



##### (2) 高転移性がん由来エクソソーム miRNA の血管内皮への影響

の解析 (*in vitro*): (1)で絞り込まれた miRNA-X を正常血管内皮細胞に導入したもの、ならびに高転移性、低転移性がんそれぞれのエクソソームを処理した正常血管内皮においてその遺伝子発現を比較した。血管内皮細胞の E-selectin, ICAM1, ICAM2, VCAM などの接着分子ならびに VE-cadherin, ZO-1 などの内皮細胞間接着分子の発現変動に注目したところ、miRNA-X の導入により、血管内皮細胞

の ICAM-1 の発現亢進（下図）と VE-cadherin の発現抑制がみられた。



さらに、エクソソーム miRNA-X による血管内皮細胞の形質変化を解析した。特にがん細胞の血管内皮細胞への接着性を adhesion アッセイ、血管内皮のモノレイヤーに対するがん細胞の浸潤性をトランスウェルの浸潤アッセイにより解析したところ、導入内皮細胞にはより多くの癌細胞の接着がみられ、血管内皮のレイヤーを通り抜ける癌細胞の数も増加したことから、ICAM-1、発現亢進、VE-cadherin の発現低下から予想される結果が得られた。VE-cadherin については免疫染色によっても確認された。また、蛍光デキストランの漏れをみる透過性アッセイによっても血管内皮間のバリア機能の低下が示された。

- (3) **高転移性がんエクソソーム miRNA-X の標的分子同定：** miRNA-X の標的遺伝子を miR database, miRANDA, Target scan などを用いてしぼりこみ、miR-X 導入による正常血管内皮細胞の発現変動解析（DNA マイクロアレイ, Real time PCR）と 3' UTR assay により同定した。VE-cadherin が直接の標的分子であることが示された。
- (4) **miRNA-X を標的とした転移抑制 (*in vivo*):** miRNA-X と GFP あるいは RFP を共発現させたがん細胞による腫瘍モデルを用いて転移抑制の有無を調べたところ、miR-X 過剰発現の低転移性の癌細胞の転移が有意に増加した。逆に抗転移性の癌細胞に anti-miR-X を発現させた腫瘍の転移が有意に抑制されることが示された。がん細胞エクソソームを静脈内投与し、遠隔臓器の VE-cadherin, ICAM の発現を免疫染色により解析したところ、*in vitro* の知見と一致した変動を示していた。
- (5) **ヒト臨床検体における miRNA 発現解析：** がん患者の血液や唾液から超遠心法あるいは Exoquick によりエクソソームを抽出、miRNA-X のレベル解析した。がん患者の血中エクソソーム中の miRX のレベルは健常者エクソソームと比較して有意に高かった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Morimoto Hirofumi, Hida Yasuhiro, Maishi Nako, Nishihara Hiroshi, Hatanaka Yutaka, Li Cong, Matsuno Yoshihiro, Nakamura Toru, Hirano Satoshi, Hida Kyoko	4. 巻 -
2. 論文標題 Biglycan, tumor endothelial cell secreting proteoglycan, as possible biomarker for lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13907	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 Kikuchi H, Maishi N, Annan DA., Mohammad TA, Dawood R, 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, Hida K	4. 巻 80(14)
2. 論文標題 Chemotherapy-induced IL-8 upregulates MDR1/ABC1 in tumor blood vessels and results in unfavorable outcome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2996-3008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-3791	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 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 Annan Dorcas Akuba-Muhyia, Kikuchi Hiroshi, Maishi Nako, Hida Yasuhiro, Hida Kyoko	4. 巻 21
2. 論文標題 Tumor Endothelial Cell A Biological Tool for Translational Cancer Research	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3238 ~ 3238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21093238	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 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 -
2. 論文標題 Correlation between endothelial CXCR7 expression and clinicopathological factors in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 間石奈湖, 樋田京子	4. 巻 53(2)
2. 論文標題 腫瘍血管内皮細胞における異常性解明とその制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 高倉伸幸編「細胞」-特集 がんの進展における血管新生と免疫-, ニューサイエンス社	6. 最初と最後の頁 49-52
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 樋田京子, 間石奈湖	4. 巻 87(10)
2. 論文標題 血管内皮増殖因子	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産科と婦人科 特集 分子標的薬を極める 基礎から臨床まで, 診断と治療社1145	6. 最初と最後の頁 1145-1149
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 間石奈湖, Annan DA, 樋田京子	4. 巻 28(5)
2. 論文標題 がん治療標的としての腫瘍血管内皮細胞の特異性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 『炎症と免疫』, 先端医学社35	6. 最初と最後の頁 35-40
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 Hida K, Maishi N, Hida Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Tumor Blood Vessels as Targets for Cancer Therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Springer	6. 最初と最後の頁 41-56
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 樋田京子, 間石奈湖	4. 巻 37
2. 論文標題 腫瘍血管内皮細胞の異常性と腫瘍免疫	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 3201-3205
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 樋田京子	4. 巻 39
2. 論文標題 血管新生阻害療法の展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 北海道歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 151-155
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 Maishi N, Annan DA, Kikuchi H, Hida Y and Hida K	4. 巻 11
2. 論文標題 Tumor endothelial heterogeneity in cancer progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11101511	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 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 and Hida K*	4. 巻 17
2. 論文標題 Carbonic anhydrase 2 (CAII) supports tumor blood endothelial cell survival under lactic acidosis in the tumor microenvironment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12964-019-0478-4	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 Maishi N., Kikuchi. H, Sato M, Nagao-Kitamoto H, Annan DA, Baba S, Hojo T, Yanagiya M, Ohba Y, Ishii G, Masutomi K, Shinohara N, Hida Y and Hida K	4. 巻 20
2. 論文標題 Development of immortalized human tumor endothelial cells from renal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 4595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20184595	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 Kushibiki T, Nakamura T, Tsuda M, Tsuchikawa T, Hontani K, Inoko K, Takahashi M, Asano T, Okamura K, Murakami S, Kurashima Y, Ebihara Y, Noji T, Nakanishi Y, Tanaka K, Maishi N, Sasaki K, Park WR, Shichinohe T, Hida K, Tanaka S and Hirano S	4. 巻 19(1)
2. 論文標題 Role of dimerized C16orf74 in aggressive pancreatic cancer: A novel therapeutic target	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Cancer Ther	6. 最初と最後の頁 187-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-19-0491	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 AlBaloul A, Sato Y, Maishi N, Hida K, Harashima H	4. 巻 2
2. 論文標題 Two modes of toxicity of lipid nanoparticles containing a pH-sensitive cationic lipid on human A375 and A375-SM melanoma cell lines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 48-55
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 Sakurai Y, Kato A, Hida Y, Hamada J, Maishi N, Hida K. Harashima H	4. 巻 108
2. 論文標題 Synergistic enhancement of cellular uptake with CD44-expressing malignant pleural mesothelioma by combining cationic liposome and hyaluronic acid-lipid conjugate,	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharm Sci	6. 最初と最後の頁 3218-3224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2019.06.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 12.Akatsu Y, Takahashi N, Yoshimatsu Y, Kimuro S, Muramatsu T, Katsura A, Maishi N, Suzuki H, Inazawa J, Hida K, Miyazono K, and Watabe T	4. 巻 13(8)
2. 論文標題 Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor- $\beta$ -induced endothelial-to-myofibroblast transition of tumor endothelial cells via Elk1	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 Hida K, Maishi N	4. 巻 15
2. 論文標題 Abnormalities of tumor endothelial cells and cancer progression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral Sci Int	6. 最初と最後の頁 1 - 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1348-8643(17)30041-1	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 Hida K., Maishi N., Dorcas A. Annan, Hida Y.	4. 巻 19
2. 論文標題 Contribution of Tumor Endothelial Cells in Cancer Progression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E1272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19051272	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 樋田京子	4. 巻 改定第6版
2. 論文標題 血管新生	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床腫瘍学会編, 新臨床腫瘍学	6. 最初と最後の頁 -
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 樋田京子	4. 巻 改定第5版
2. 論文標題 血管新生	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床腫瘍学会編集, 新臨床腫瘍学	6. 最初と最後の頁 48-51
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 樋田京子	4. 巻 Part
2. 論文標題 血管新生阻害剤	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 がん創薬フロンティア	6. 最初と最後の頁 -
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 樋田京子	4. 巻 270
2. 論文標題 腫瘍血管の多様性と臨床応用への展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ “血管新生 - 基礎と臨床”	6. 最初と最後の頁 107-110
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 樋田京子	4. 巻 18
2. 論文標題 腫瘍血管内皮細胞の特異性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Society of Japanese Women Scientists	6. 最初と最後の頁 12-17
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 Annan DA, Kikuchi H, Maishi N, Hida Y and Hida K	4. 巻 21
2. 論文標題 Tumor Endothelial Cell - A Biological Tool for Translational Cancer Research	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 3238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21093238	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 Li C, Maishi N, Annan DA, Young MF, Morimoto H, Morimoto M, Nam JM, Hida Y, Hida K	4. 巻 -
2. 論文標題 Inhibition of stromal biglycan promotes normalization of the tumor microenvironment and enhances chemotherapeutic efficacy,	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer Res	6. 最初と最後の頁 -
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 Hiradate R, Khalil IA, Matsuda A, Sasaki M, Hida K, Harashima H	4. 巻 329
2. 論文標題 A novel dual-targeted rosiglitazone-loaded nanoparticle for the prevention of diet-induced obesity via the browning of white adipose tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Controlled Release	6. 最初と最後の頁 665-675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2020.10.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計28件（うち招待講演 21件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管内皮細胞とがんの悪性化
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管と免疫小環境
3. 学会等名 Breast Cancer Investigator ' s Meeting in Sapporo（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 治療標的としての腫瘍血管内皮細胞の異常性
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kyoko Hida
2. 発表標題 New Insights Into Drug-Resistance: Abnormality in Tumor Endothelial Cells
3. 学会等名 The 21th International Vascular Biology Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管内皮細胞の特性解析とがん治療への応用
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管の多様性
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会シンポジウム4「血管を標的としたDDSの潮流」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 がん微小環境に対する創薬の幕開け
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会スポンサードシンポジウム4「がんの増悪・浸潤・転移に関わる腫瘍微小環境の重要性」, “がん微小環境に対する創薬の幕開け”, 2019.10.25（福岡）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 治療標的としての腫瘍血管の特性
3. 学会等名 第60回日本脈管学会総会学術委員会シンポジウム2「がん治療～脈管を攻める、脈管を守る」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 血管新生とがんの悪性化
3. 学会等名 第30回日本臨床口腔病理学会合同シンポジウム「口腔に症状が現れる全身疾患へのアプローチ」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hida K
2. 発表標題 Roles of tumor endothelial cells in tumor progression
3. 学会等名 the 2019 AVBS SCIENTIFIC MEETING-JOINT VASCULAR BIOLOGY MEETING (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍組織の多様性と相互作用
3. 学会等名 文部科学省新学術領域研究 細胞社会ダイバースシテ - の統合的解明と制御_第92回日本生化学会共催シンポジウム「臓器の構築と制御の統合的理解を目指した細胞ダイバーシティー研究」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管研究と今後の展望 ~ Bench to Bedの実現にむけて ~
3. 学会等名 令和元年北海道大学歯学部口腔外科同門会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hida K
2. 発表標題 Abnormalities of tumor endothelial cells and cancer progression
3. 学会等名 The 38th Sapporo International Cancer Symposium (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管の多様性とその制御
3. 学会等名 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」第四回公開シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍免疫における血管の役割
3. 学会等名 第119回北海道癌談話会春季シンポジウム「がん免疫療法：基礎と臨床のコラボレーション」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋田京子：第57回日本小児歯科学会大会 将来計画検討委員会・女性歯科医委員会合同企画シンポジウム「継続は力なり～双子連れ留学、研究室開設の経験から」
2. 発表標題 継続は力なり～双子連れ留学、研究室開設の経験から
3. 学会等名 第57回日本小児歯科学会大会 将来計画検討委員会・女性歯科医委員会合同企画シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 VEGF阻害による腫瘍微小環境の制御
3. 学会等名 Lung Cancer Expert Meeting in Sapporo
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管内皮の遺伝子異常
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会 特別シンポジウム1「がんゲノム医療と病理」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管新生の多様性と腎癌の悪性化
3. 学会等名 腎癌の血管と免疫を見つめる会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 血管新生阻害と微小環境の変化
3. 学会等名 AIR in Sapporo - Angiogenesis & Immunology Research (招待講演)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管内皮細胞によるがんの転移促進
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 血管新生阻害療法の展開
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 治療抵抗性における腫瘍血管の役割
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hida K., Kikuchi H., Maishi N., Abe T., Maruyama S., Harabayashi T., Ameda K., Matsuno Y., Hida Y., Shinohara N.
2. 発表標題 MDR1/ABCB1 upregulation in tumor blood vessels by chemotherapy-induced IL-8
3. 学会等名 20th International Vascular Biology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管内皮細胞の特性とがん免疫”, 2021.3.29 (札幌)
3. 学会等名 Oncology インターネット講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管内皮細胞の異常性とがんの悪性化
3. 学会等名 令和2年度 弘前大学第1回生体応答科学研究セミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管内皮細胞の特性とがん免疫
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会シンポジウム2「腫瘍微小環境とその制御」 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hida K
2. 発表標題 The role of tumor endothelial cells in the immune environment
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association Symposium Real world of tumor microenvironment
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院歯学研究院 血管生物分子病理学教室  
<https://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biol-pathol/>

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
研究分担者	北村 哲也  (Kitamura Tetsuya)  (00451451)	北海道大学・医学研究院・客員研究員   (10101)	
研究分担者	菊地 奈湖 (間石奈湖)  (Kimuchi Nako)  (00632423)	北海道大学・歯学研究院・助教   (10101)	
研究分担者	樋田 泰浩  (Hida Yasuhiro)  (30399919)	北海道大学・大学病院・准教授   (10101)	
研究分担者	大廣 洋一  (Ohira Yoichi)  (40301915)	北海道大学・歯学研究院・准教授   (10101)	
研究分担者	大賀 則孝  (Ohga Noritaka)  (40548202)	北海道大学・歯学研究院・助教   (10101)	

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