

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09715

研究課題名(和文)腫瘍血管内皮による転移促進機構解明のための基盤的研究

研究課題名(英文)Basic research for elucidation of the mechanisms of tumor metastasis by tumor endothelial cells

研究代表者

菊地 奈湖(間石奈湖)(Kikuchi (Maishi), Nako)

北海道大学・歯学研究院・助教

研究者番号：00632423

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：これまでわれわれは腫瘍血管を構成する内皮細胞ががんの転移促進に関与することを報告している。がん悪性化にがん細胞が血液中で形成する細胞塊が関与することが知られていることから、本研究ではがん細胞塊形成に血管内皮細胞が関与する可能性を検討した。非接着性プレート上で様々ながん細胞と血管内皮細胞の共培養を行い、細胞塊を形成することを見出した。細胞塊を形成するがん細胞の生存能・増殖能などに血管内皮細胞の性質が関与することを明らかにした。細胞塊を形成させた後にフローサイトメトリーでがん細胞と血管内皮細胞を分離し、網羅的解析により発現が亢進している遺伝子や活性化しているパスウェイをIPAで解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん患者の死亡原因の9割は転移であるが、がん転移を制御する有効な治療法はいまだない。本研究では、血管内皮を含むがんの細胞塊が転移形成に関与するという新たな視点で検討しており、がんの転移の機序解明やその阻害を目的としている。本研究によりがん細胞が血管内皮細胞と細胞塊を形成しうること、血管内皮細胞の性質ががんの生存能などに関与しうることを明らかにした。細胞塊形成や転移促進に関与する分子を網羅的解析により絞り込んでいるところであり、それが明らかになれば、がんの転移予測としてのバイオマーカーやその制御による治療薬開発へとつなげられることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We previously reported that endothelial cells of tumor blood vessels contribute to tumor metastasis. Since it is known that tumor cells aggregate in blood, which are involved in tumor malignancy, we investigated the possibility that endothelial cells also contribute to form tumor aggregation in this study. Tumor cells and endothelial cells formed cell aggregations when they were co-cultured in non-adherent condition. We found that the characteristics of endothelial cells were involved in tumor cell survival and proliferation in the cell aggregations. After forming cell aggregations, we isolated tumor cells and endothelial cells respectively by flow cytometry and analyzed gene expression patterns and activated pathways by IPA.

研究分野：腫瘍学，血管生物学，細胞生物学，分子生物学

キーワード：腫瘍血管新生 腫瘍血管内皮細胞 転移

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

腫瘍組織において血管はがんへの栄養・酸素の供給や、転移の入り口としての役割を担っている。われわれはこれまで、腫瘍血管を構成する血管内皮細胞が、正常組織の血管内皮細胞と比較して様々な異常性を示すことを報告してきた。さらに高転移性腫瘍内でより異常性を獲得した血管内皮細胞が、糖タンパク Biglycan を分泌して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を見出した。したがって、腫瘍内の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にも影響を与えうることが示唆された。

がんの転移は、原発巣での浸潤ならびに血管内侵入、血管内の移動、転移先臓器への漂着、転移先臓器での増殖・転移巣形成という複雑なカスケードを経て成立する。担癌患者血液中には、原発巣から遊離したがん細胞が多く検出されることが知られている。一方で、転移巣形成にはがん細胞の血流中での生存と転移先臓器への接着が必須であり、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がん患者血液中に多く存在することが知られている。しかし、それらの役割についてはいまだ不明である。

2. 研究の目的

われわれらはこれまで、がん組織内の血管内皮細胞が様々な接着分子やサイトカインなどを高発現することを見出していることから、本研究では血管内皮細胞ががん細胞と細胞塊を形成し、がん悪性化に関与していると考え検討した。

3. 研究の方法

（1）血管内皮細胞の分離・培養：

ヒト腫瘍細胞をヌードマウスに皮下移植し、形成された腫瘍塊から腫瘍血管内皮を分取する。正常コントロールとして非担癌マウスの正常皮膚から血管内皮を分離する。血管内皮の分離には、CD31 抗体および CD45 抗体を用いて、磁気細胞分離装置 MACS とセルソーターFACS Aria IIにより、CD31+CD45-の血管内皮分画を採取する。分離した血管内皮の特性を PCR 法とフローサイトメトリーを用いて解析し、血管内皮マーカーを発現し、他細胞の混入がないことを確認する。

（2）がん細胞と血管内皮細胞の細胞塊形成：

非接着性プレートにてがん細胞と血管内皮細胞を共培養し、細胞塊の形成の様子を顕微鏡下で観察する。がん細胞と血管内皮細胞をそれぞれ蛍光ラベルし、細胞塊の大きさや局在を観察する。

（3）がん細胞塊の形成意義：

様々な血管内皮細胞を用いてがん細胞と共培養し、非接着状態におけるがん細胞の生存能や増殖能などを *in vitro* で解析し、血管内皮の役割について検討する。

（4）血管内皮細胞が転移形成に関わる分子機序：

様々な血管内皮細胞を用いてがん細胞と共培養して細胞塊を形成後、血管内皮細胞とがん細胞をそれぞれフローサイトメトリーで分離する。網羅的解析により腫瘍血管内皮において発現が高い遺伝子やがん細胞側の発現変化を解析する。

（5）がん患者の手術摘出組織検体を用いた病理組織学的解析：

ヒト腫瘍組織においても実際に同様の所見が得られるか、がん患者手術摘出組織標本を用いて細胞塊の有無を観察する。

4. 研究成果

（1）血管内皮細胞の分離・培養：

血管内皮細胞を磁気細胞分離装置 MACS により分離後、培養して細胞を増やし、さらにセルソーターFACS Aria IIにより CD31+CD45-の血管内皮分画をソーティングし純度を上げた。分離した血管内皮細胞は PCR 法ならびにフローサイトメトリーにより、血管内皮マーカーCD31, CD144 陽

性、血球マーカーCD45、骨髄由来細胞マーカーCD11b 陰性であることを確認した。

(2) がん細胞と血管内皮細胞の細胞塊形成：

非接着性プレートにてがん細胞と血管内皮細胞を共培養し、細胞塊の形成の様子を経時的に顕微鏡下で観察した。血管内皮細胞の種類により、細胞塊の大きさや形状が異なることが明らかになった。また、がん細胞と血管内皮細胞にそれぞれ tdtomato ならびに Venus 発現レンチウイルスベクターを遺伝子導入して蛍光ラベルし、それぞれの細胞の局在を観察した。がん細胞や血管内皮細胞の種類により、局在が異なることを見出した。

(3) がん細胞塊の形成意義：

様々な血管内皮細胞を用いてがん細胞と共培養して細胞塊を形成後、がん細胞の生存能や増殖能を MTS assay, Luciferase assay 等で解析し、血管内皮の種類による違いを見出した。

(4) 血管内皮細胞が転移形成に関わる分子機序：

様々な血管内皮細胞を用いてがん細胞と共培養して細胞塊を形成後、血管内皮細胞とがん細胞をそれぞれフローサイトメトリーで分離した。PCR array 解析により腫瘍血管内皮において発現が高い遺伝子を同定した。さらに、がん細胞側の発現変化を DNA microarray で解析し、活性化しているパスウェイを IPA で解析した。

(5) がん患者の手術摘出組織検体を用いた病理組織学的解析：

ヒト腫瘍組織においても実際に同様の所見が得られるか、がん患者手術摘出組織標本を用いて細胞塊の有無を観察した。H-E 標本において、血管腔内に細胞塊が認められた。また一部は CD34 免疫染色で血管を可視化し評価した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

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 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/ABCB1 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 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	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	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 Nako Maishi, Dorcas A. Annan, Hiroshi Kikuchi, Yasuhiro Hida and Kyoko Hida	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 Dorcas Akuba Muhyia Annan, Nako Maishi, Tomoyoshi Soga, Randa Dawood, Cong Li, Hiroshi Kikuchi, Takayuki Hojo, Masahiro Morimoto, Tetsuya Kitamura, Mohammad Towfik Alam, Kazuyuki Minowa, Nobuo Shinohara, Jin-Min Nam, Yasuhiro Hida, Kyoko Hida	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 Nako Maishi, Hiroshi Kikuchi, Masumi Sato, Hiroko Nagao-Kitamoto, Dorcas A. Annan, Shogo Baba, Takayuki Hojo, Misa Yanagiya, Yusuke Ohba, Genichiro Ishii, Kenkichi Masutomi, Nobuo Shinohara, Yasuhiro Hida, Kyoko Hida	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 T Kushibiki, T Nakamura, M Tsuda, T Tsuchikawa, K Hontani, K Inoko, M Takahashi, T Asano, K Okamura, S Murakami, Y Kurashima, Y Ebihara, T Noji, Y Nakanishi, K Tanaka, N Maishi, K Sasaki, W Park, T Shichinohe, K Hida, S Tanaka, S Hirano	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 Ahmed Y AlBaloul, Yusuke Sato, Nako Maishi, Kyoko Hida, Hideyoshi Harashima	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 Yuichi Akatsu, Naoya Takahashi, Yasuhiro Yoshimatsu, Shiori Kimuro, Tomoki Muramatsu, Akihiro Katsura1, Nako Maishi, Hiroshi I. Suzuki, Johji Inazawa, Kyoko Hida, Kohei Miyazono, and Tetsuro Watabe	4. 巻 13(8)
2. 論文標題 Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor- β -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., Dorcas A. Annan, Hida Y.	4. 巻 19(5)
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 1272
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 Hida K., Maishi N.	4. 巻 15(1)
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33件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 間石奈湖, 菊地 央, 樋田泰浩, 篠原信雄, 樋田京子
2. 発表標題 抗癌剤治療がもたらす腫瘍血管トランスポーター発現亢進とその機序
3. 学会等名 第6回北海道大学部局横断シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 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 Novel Antiangiogenic Therapy Targeting Biglycan in Tumor Endothelial Cell Using Liposomal-siRNA Delivery System
3. 学会等名 The 21st International Vascular Biology Meeting (IVBM 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 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 Crosstalk of tumor cells and tumor endothelial cells by forming cell clusters promotes tumor metastasis
3. 学会等名 第28回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 間石奈湖, 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管によるがん悪性化促進機構の解明とその制御
3. 学会等名 第6回血管生物医学会若手研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 間石奈湖, 樋田京子
2. 発表標題 抗癌剤治療がもたらす腫瘍血管ABC1発現亢進とそのメカニズム解明
3. 学会等名 第31回日本臨床口腔病理学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 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 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 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 間石奈湖, 樋田京子
2. 発表標題 抗癌剤治療がもたらす腫瘍血管ABC1発現亢進とそのメカニズム解明
3. 学会等名 第31回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 間石奈湖, 赤堀永倫香, 樋田京子
2. 発表標題 抗癌剤治療がもたらす腫瘍血管ABC1発現亢進とその機序
3. 学会等名 第74回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 間石奈湖, 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管内皮細胞によるBiglycanの分泌を介したがんの転移促進
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maishi N. Hida K.
2. 発表標題 Contribution of Tumor Endothelial Cells to Tumor Metastasis
3. 学会等名 International Symposium between National Yang-Ming University and Hokkaido University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 間石奈湖, 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍血管内皮細胞によるBiglycanの分泌を介したがんの転移促進
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

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

1. 発表者名 間石奈湖, 樋田京子
2. 発表標題 がんの転移における腫瘍血管内皮細胞の役割解明
3. 学会等名 第1回日本癌学会若手の会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 間石奈湖, 菊地 央, 樋田京子
2. 発表標題 抗癌剤治療がもたらす腫瘍血管ABCB1発現亢進とその機序
3. 学会等名 細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御 第5回公開シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Maishi N., Dorcas A. Annan, Soga T., Dawood Randa, Li Cong, Kikuchi H., Hojo T., Morimoto M., Kitamura T., Mohammad Towfik Alam, Shinohara N., Hida Y., Hida K.
2. 発表標題 Carbonic anhydrase 2 (CA) is essential for tumor endothelial cell proliferation
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Morimoto M., Maishi N., Matsuda A., Kitamura T., Higashino F., Yokoyama A., Kitagawa Y., Hida K.,
2. 発表標題 Promotion of metastasis via alteration of vascular endothelium by tumor exosome miRNA
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
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 Hida Y., Morimoto H., Maishi N., Nishihara H., Hatanaka Y., Matsuno Y., Nakamura T., Hirano S., Hida K.
2. 発表標題 Biglycan, tumor endothelial cell secreting proteoglycan, as possible biomarker for lung cancer
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 D.A.Annan, Maishi N., Soga T. R.Dawood, Hida Y., Hida K.
2. 発表標題 Tumor endothelial cells survive under lactic acidosis
3. 学会等名 AACR ANNUAL MEETING 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Morimoto H., Maishi N., Hida Y., Nishihara H., Hatanaka Y., Matsuo Y., Nakamura Y., Hirano S., Hida K.
2. 発表標題 Biglycan, tumor endothelial secreting proteoglycan, as possible biomarker for lung cancer
3. 学会等名 AACR ANNUAL MEETING 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本真弘, 間石奈湖, 樋田泰浩, 北川善政, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍エクソソーム による血管内皮の形質変化によってがんの転移が促進される
3. 学会等名 第26回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Li Cong, 間石奈湖, Young Marian F, 森本浩史, 森本真弘, Annan Dorcas A., 樋田泰浩, 樋田京子
2. 発表標題 The involvement of stromal biglycan in tumor angiogenesis and metastasis
3. 学会等名 第51回北海道病理談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Annan Dorcas A., 間石奈湖, 曾我朋義, 篠原信雄, Dawood Randa, Li Cong, 菊地 央, 北條敬之, 森本真弘, 樋田泰浩, 樋田京子
2. 発表標題 Carbonic anhydrase 2 (CA) is essential for tumor endothelial cell proliferation
3. 学会等名 第51回北海道病理談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本真弘, 間石奈湖, 樋田泰浩, 北川善政, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍由来エクソソーム miRNA による血管内皮の形質変化と転移促進メカニズムの解明
3. 学会等名 第51回北海道病理談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本真弘, 間石奈湖, 樋田泰浩, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍由来エクソソーム miRNA による血管内皮の形質変化による転移促進メカニズムの解明
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 菊地 央, 間石奈湖, 土屋邦彦, 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 尿路上皮癌における抗癌剤治療後の腫瘍血管ABC11発現亢進
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 森本真弘, 間石奈湖, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍由来エクソソーム miRNA による血管内皮の形質変化と転移促進メカニズムの解明
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本真弘, 間石奈湖, 北川善政, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍由来エクソソームmiRNAによる血管内皮の形質変化と転移促進メカニズムの解明
3. 学会等名 第27回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dorcas A. Annan, Maishi N., Soga T., Randa Dawood, Hida Y. and Hida K.
2. 発表標題 Glutamine Metabolism in Tumor Endothelial Cells
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maishi N., Kikuchi H., Abe T., Maruyama S., Harabayashi T., Ameda K., Matsuno Y., Hida Y., Shinohara N., Hida K.
2. 発表標題 MDR1/ABCB1 upregulation in tumor blood vessels by chemotherapy-induced IL-8
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本真弘, 間石奈湖, 菊地 央, 北川善政, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍由来エクソソームmiRNAによる血管内皮の形質変化と転移促進
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本浩史, 間石奈湖, 樋田泰浩, 西原広史, 畑中 豊, 松野吉宏, 中村 透, 平野 聡, 樋田京子
2. 発表標題 肺癌症例における腫瘍血管内皮マーカーbiglycanの発現解析
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本真弘, 間石奈湖, 北川善政, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍由来エクソソームmiRNAによる血管内皮の形質変化と転移促進メカニズムの解明
3. 学会等名 第72回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Hida K., Maishi N., Hida Y.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 325
3. 書名 Cancer Drug Delivery Systems Based on the Tumor Microenvironment: Tumor Blood Vessels as Targets for Cancer Therapy	

1. 著者名 樋田京子, 間石奈湖	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 137
3. 書名 がん免疫の効果を左右する腫瘍血管と免疫環境, “腫瘍血管内皮細胞の異常性と腫瘍免疫”	

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院歯学研究院 口腔病態学分野 血管生物分子病理学教室 ホームページ
<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	樋田 京子 (Hida Kyoko) (40399952)	北海道大学・歯学研究院・教授 (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