

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22112006

研究課題名（和文）がん脈管形成の内因性制御機構

研究課題名（英文）The intrinsic regulatory system of tumor vascularization

研究代表者

佐藤 靖史（Sato, Yasufumi）

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：50178779

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 88,300,000円

研究成果の概要（和文）：Vasohibin-1 (VASH1)は内皮細胞が発現する血管新生抑制因子であり、その遺伝子が欠損するとがんの血行性およびリンパ節転移は増強する。選択的スプライシングによりVASH1AとVASH1Bが生じるがVASH1Aは血管新生抑制と血管成熟化、VASH1Bは血管内皮細胞死と血管退縮を来す。Vasohibin-2 (VASH2)はがん細胞が発現する血管新生促進因子であり、そのがん細胞での発現を制御することでがんの発育を抑制することができる。VASH1とVASH2はよく保存され類似の構造を持ち、その類似性から活性部位を類推、それぞれの中和抗体を作成してVASH受容体の候補分子を特定した。

研究成果の概要（英文）：Vasohibin-1 (VASH1) is an angiogenesis inhibitor expressed in endothelial cells, and the defect of its expression in ECs results in the enhancement of hematogenous and lymphatic cancer metastasis. There are 2 VASH1 proteins, a full length VASH1A and a splicing variant VASH1B. VASH1A causes angiogenesis inhibition and vascular maturation, whereas VASH1B causes endothelial cell death and vascular regression. Vasohibin-2 (VASH2) is an angiogenesis stimulator expressed in cancer cells, and the inhibition of its expression is useful for the anti-cancer treatment. VASH1 and VASH2 are highly conserved and resemble proteins. We analogized their active sites, developed neutralizing antibodies and identified a VASH receptor candidate.

研究分野：血管生物学

キーワード：vasohibin-1 vasohibin-2 血管内皮細胞 血管新生 がん細胞 がん転移

1. 研究開始当初の背景

腫瘍血管は、がんの発育を促進するばかりか、血管透過性の亢進した未熟な構造の故に、癌細胞の血管内への侵入が容易であることから、遠隔転移のルートとなっている。このため腫瘍血管新生と血管の構築異常の機序を理解することは、がん制圧の観点からも極めて重要である。

研究代表者は、一貫して血管新生調節の分子機序に関する研究を進めてきたが、その過程で血管内皮細胞が自ら産生して血管新生を抑制する negative feed back 調節因子 vasohibin-1 (VASH1) (Watabane et al. J. Clin. Invest. 2004) と、アミノ酸組成上約 50% 相同のホモログ vasohibin-2 (VASH2) (Shibuya et al. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006) の 2 つの Vashibin ファミリー分子を発見した。さらに VASH1 は血管内皮に発現して血管新生を終息させ、成熟した血管構築とするのに対して、VASH2 は血管新生部位に浸潤する骨髄由来単核球に発現し、VASH1 と機能的に競合して血管新生を促進することを明らかにした (Kimura et al. Blood 2009)。

VASH1 と VASH2 のがんにおける意義に関して、VASH1 はヒトがん病理組織においてもがん間質の血管内皮に選択的に発現していることを観察し、さらに VASH1 KO マウスを作成して腫瘍細胞移植モデルに供したところ、腫瘍発育は促進され、未熟な腫瘍血管が増加したことから、VASH1 は腫瘍血管新生においても血管新生を抑制することを明らかにしている (Hosaka et al. Am. J. Pathol. 2009)。これに対して VASH2 のヒトがんにおける意義については不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、VASH1 と VASH2 の機能を包括的に理解し、Vasohibin ファミリーの腫瘍血管新生、血管構築の異常、がん幹細胞の動態、がん転移における役割を解明する。

分子レベルの解析では、VASH1 や VASH2 によって内皮細胞やがん細胞で変動する遺伝子群の同定、VASH1 や VASH2 の各種変異体やキメラ分子を作成して、それぞれの分子に特異な機能ドメインの同定、などを行う。細胞レベルの解析では、Vasohibin 受容体の同定、細胞骨格の改変から見た細胞内シグナル伝達系の解明、VEGF シグナル遮断による内皮細胞死の VASH1 による防御の証明を行う。個体レベルの解析では、VASH1 が VEGF シグナル遮断による血管退縮を防

いで、VEGF シグナル遮断が無効な癌に対しても効果を示すことを証明すると共に、モデルマウスを駆使して、腫瘍の発育、転移、血管新生、リンパ管新生について VASH1 と VASH2 の機能を包括的に解析するとともに、がん転移との関連性についても検証する。

3. 研究の方法

(1) VASH1 による血管新生調節のメカニズム: VASH1 が内皮細胞の チューブリンを脱チロシン化することに注目し、その血管新生抑制のシグナリングにおける意義を細胞遊走や蛋白の細胞内輸送との関係から解析する。

(2) VASH1 および VASH2 の活性中心の同定: 抗ヒト VASH1 中和モノクローナル抗体より VASH1 の活性中心を特定し、構造上の類似性からそのに対応する VASH2 の活性中心を決定する。

(3) VASH 受容体の探索: 血管内皮細胞より cDNA ライブラリーを作成し、COS7 細胞を用いて細胞膜受容体の expression cloning を行う。プロテオームの手法を用いて VASH1 と結合する蛋白のスクリーニングによって得られた膜蛋白について受容体として機能するかを解析する。VASH1 による蛋白リン酸化反応を VASH 中和抗体を用いて阻害することで受容体候補を探索する。

(4) VASH1 および VASH2 の遺伝子発現調節: 血管内皮細胞に発現する VASH1、癌細胞に発現する VASH2 双方の遺伝子発現調節を promoter や micro RNA の観点から解析する。

(5) VASH1 の VASH のスプライシングヴァリエントおよび産生後プロセッシングと機能の相違: VASH1 にはスプライシングヴァリエントがあることから、それらが full length の VASH と機能に相違が無いかを検証する。また VASH1 は産生後プロセッシングを受けるがその意義をがんとの関連で解析する。

(6) マウスがんモデルを用いた VASH1, VASH2 の個体レベルでの解析: 野生型マウスや遺伝子改変マウスを用いて、がんの発育や転移に対する VASH1 および VASH2 の機能を解析する。

4. 研究成果

(1) VASH1 による血管新生調節のメカニズム: VASH1 による血管内皮細胞の チューブ

リンを脱チロシン化促進によりVEGF受容体の細胞内移動を停止させること、そのためリガンドは細胞膜の受容体に結合するものの受容体からの細胞内シグナル伝達がされてしまうという、これまでに前例のない、全く新しい機序によって血管新生を抑制することを見出した。

(2) VASH1およびVASH2の活性中心の同定：Vasohibinは最も下等多細胞生物であるtrichoplaxから良く保存されているが、下等な生物は単一の遺伝子しか有しておらず、進化の過程で脊椎動物からVASH1とVASH2とに分かれたことが判明した。VASH1およびVASH2は種を超えて良く保存されており、ヒトVASH1とヒトVASH2はアミノ酸配列上お互いに52.5%以上相同である。ヒトVASH1の5箇所の領域についてペプチドを合成し、モノクローナル抗体を作成したところ、ヒトVASH1₂₈₆₋₃₀₀ペプチドに対するモノクローナル抗体は中和抗体であった。構造の類似性からVASH2についてもヒトVASH1₂₈₆₋₃₀₀に対応する領域が生物活性に必要であるかどうかを検証した。VASH2は臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)の遊走を促進したが、ヒトVASH1₂₈₆₋₃₀₀に対応する領域のうちヒトVASH2₂₈₆₋₂₈₉の4つのアミノ酸を全てアラニンに置換した変異型VASH2はHUVECの遊走を促進できず、この領域がvasohibin蛋白の活性に重要であると考えられた。

(3) VASH受容体の探索：VASH1受容体をExpression cloningやVASH1との結合性を指標としたプロテオーム解析で探索したが単離には至らなかった。そこで促進性のVASH2の受容体へ探索の標的をスイッチした。VASH2の活性中心の情報をもとに抗VASH2中和モノクローナル抗体が得られたことから、HUVECをVASH2で刺激した時のチロシンリン酸化反応が中和モノクローナル抗体によって阻害されるいか否かをリン酸化受容体チロシンキナーゼアレイで受容体候補を探索して候補分子を得た。

(4) VASH1およびVASH2の遺伝子発現調節：血管内皮細胞におけるVASH1 mRNAの発現はVEGFなどの血管新生刺激によって誘導されるが、その誘導には転写因子GATA2が関わっていることが明らかとなった。これに対して、がん細胞はVASH2を構成的に発現しており、低酸素や増殖因子などの刺激によっても誘導されなかった。このVASH2の構成的な

発現上昇については、がん細胞のmir-200bの発現低下が関与することを明らかにした。

(5) VASH1のVASHのスプライシングヴァリエントおよび産生後プロセッシングと機能の相違：VASH1遺伝子は7つのexonで構成されているが、VASH1蛋白にはfull lengthのVASH1Aとexon 5以降が欠失したスプライシングヴァリエントのVASH1Bとがある。VASH1AとVASH1Bを培養血管内皮細胞に遺伝子導入するとVASH1Aは内皮細胞の遊走・増殖を抑制するが細胞死は起こさないのに対してVASH1Bは内皮細胞死を惹起した。マウスモデルを用いてVASH1AあるいはVASH1Bを腫瘍血管に遺伝子導入したところ、VASH1A、VASH1Bいずれも腫瘍血管新生と腫瘍発育を抑制したが、VASH1Bでは残存した腫瘍血管は未熟で腫瘍血流の減少と残存腫瘍での低酸素領域と壊死部の拡大を認めたのに対し、VASH1Aでは残存した腫瘍血管は成熟化して良好な血流を有し、残存腫瘍での低酸素領域と壊死部は減少していた。これらに抗がん剤を併用したところ、VASH1Aでは明らかな併用効果が認められたのに対し、VASH1Bでは併用効果は認めなかった。

VASH1は、分泌後まずN末端が切断されるが血管新生抑制活性は保存されており、ついでC末端が切断されて失活する。このVASH1の分解・失活は血管内皮細胞とがん細胞を共培養すると顕著に亢進し、その分解はカルパインによることを明らかにした。

(6) マウスがんモデルを用いたVASH1およびVASH2の個体レベルでの解析：VASH1 null マウスに癌細胞を移植すると野生型マウスと比較して腫瘍血管新生と腫瘍発育が増強することが分かっている。そこで内因性VASH1のがん転移に対する影響を調べた。ルイス肺癌(LLC)細胞をフットパッドに移植したところ、VASH1 null マウスでは血行性の遠隔転移として肺転移と鼠径リンパ節へのリンパ節転移の程度が野生型マウスと比較して顕著に増強した。がん細胞はVASH2を高発現しており、各種がんのコホート研究データセットからVASH2の発現が高いほど予後不良のことが確認された。VASH2のがん細胞における発現をshRNAで安定的にノックダウンしてマウスに移植するとmockと比較して造腫瘍性と腫瘍血管新生は顕著に抑制された。さらにがん細胞をマウスに移植し、腫瘍形成を確認してからVASH2に対するsiRNAをアテロコラーゲ

ンに混じて局所注射して VASH2 の発現をノックダウンしたところ腫瘍血管新生と腫瘍発育は有意に抑制された。

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 39 件)

1. Sato Y. A novel link between inhibition of angiogenesis and tolerance to vascular stress. *J Atheroscler Thromb.* 22, 327-334, 2015. (査読あり)
2. Nakamura T, Suzuki Y, Takahashi Y, Satomi S, Sato Y. Paradoxical augmentation of tumor angiogenesis combined with down-regulation of IP-10 after adenovirus-mediated transfer of vasohibin-1 gene in cancer cells. *J. Cancer Sci. Ther.* 2015 (accepted for publication). (査読あり)
3. Suenaga K, Kitahara S, Suzuki Y, Kobayashi M, Horie S, Sugawara J, Yaegashi N, Sato Y. Role of the vasohibin family in the regulation of fetoplacental vascularization and syncytiotrophoblast formation. *PLoS One* 9: e104728, 2014. (査読あり)
4. Hinamoto N, Maeshima Y, Saito D, Yamasaki H, Tanabe K, Nasu T, Watatani H, Ujike H, Kinomura M, Sugiyama H, Sonoda H, Sato Y., Makino H. Urinary and plasma levels of vasohibin-1 can predict renal functional deterioration in patients with renal disorders. *PLoS One* 9: e96932, 2014. (査読あり)
5. Watatani H, Maeshima Y, Hinamoto N, Yamasaki H, Ujike H, Tanabe K, Sugiyama H, Otsuka F, Sato Y., Makino H. Vasohibin-1 deficiency enhances renal fibrosis and inflammation after unilateral ureteral obstruction. *Physiol. Rep.* 2: e12054, 2014. (査読あり)
6. Hinamoto N, Maeshima Y, Saito D, Yamasaki H, Tanabe K, Nasu T, Watatani H, Ujike H, Kinomura M, Sugiyama H, Sonoda H, Kanomata N, Sato Y., Makino H. Renal distribution of vasohibin-1 in patients with chronic kidney disease. *Acta Med Okayama.* 68: 219-241, 2014. (査読あり)
7. Hinamoto N, Maeshima Y, Tanabe K, Nasu T, Saito D, Yamasaki H, Watatani H, Ujike H, Kinomura M, Sugiyama H, Sato Y., Makino H. Exacerbation of diabetic renal alterations in mice lacking vasohibin-1. *PLoS One* 9: e107934, 2014. (査読あり)
8. Kitahara S, Suzuki Y, Morishima M, Yoshii A, Kikuta S, Shimizu K, Morikawa S, Sato Y., Ezaki T. Vasohibin-2 modulates tumor onset in the gastrointestinal tract by normalizing tumor angiogenesis. *Mol. Cancer* 13: 99, 2014. (査読あり)
9. Yazdani S, Kasajima A, Tamaki K, Nakamura Y, Fujishima F, Ohtsuka H, Motoi F, Unno M, Watanabe M, Sato Y., Sasano H. Angiogenesis and vascular maturation in neuroendocrine tumors. *Human Pathol.* 45: 866-874, 2014. (査読あり)
10. Murakami K, Kasajima A, Kawagishi N, Sekiguchi S, Fujishima F, Watanabe M, Sato Y., Ohuchi N, Sasano H. The prognostic significance of vasohibin-1-associated angiogenesis in patients with hepatocellular carcinoma. *Human Pathol.* 45: 589-597, 2014. (査読あり)
11. Sato Y. The Vasohibin Family: A Novel Family for Angiogenesis Regulation. *J Biochem.* 153, 5-11. 2013. (査読あり)
12. Koyanagi T, Suzuki Y, Saga Y, Machida S, Takei Y, Fujiwara H, Suzuki M, Sato Y. *In vivo* delivery of siRNA targeting vasohibin-2 decreases tumor angiogenesis and suppresses tumor growth in ovarian cancer. *Cancer Sci.* 104, 1705-1710, 2013. (査読あり)
13. Ito S, Miyashita H, Suzuki Y, Kobayashi M, Satomi S, Sato Y. Enhanced cancer metastasis in mice deficient in *vasohibin-1* gene. *PLoS One* 16, e73931, 2013. (査読あり)
14. Kosaka T, Miyazaki Y, Miyajima A, Mikami S, Hayashi Y, Tanaka N, Nagata H, Kikuchi E, Nakagawa K, Okada Y, Sato Y, Oya M. The prognostic significance of vasohibin-1 expression in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 108, 2123-2139, 2013. (査読あり)
15. Kanomata N, Sato Y., Miyaji Y, Nagai A, Moriya T. Vasohibin-1 is a new predictor of disease-free survival in operated renal cell carcinoma patients. *J. Clin. Pathol.* 66, 613-619, 2013. (査読あり)
16. Yazdani S, Miki Y, Tamaki K, Ono K, Iwabuchi E, Abe K, Suzuki T, Sato Y., Kondo T, Sasano H. Proliferation and maturation of intra-tumoral blood vessels in non-small cell lung cancer. *Human Pathol.* 44, 1586-1596, 2013. (査読あり)
17. Onami H, Nagai N, Kaji H, Nishizawa M, Sato Y., Osumi N, Nakazawa T, Abe T. Transscleral sustained vasohibin-1 delivery by a novel device suppressed

- experimentally-induced choroidal neovascularization. *PLoS One* 8, e58580, 2013. (査読あり)
18. Koyanagi T, Saga Y, Takahashi Y, Suzuki Y, Suzuki M, Sato Y. Downregulation of vasohibin-2, a novel angiogenesis regulator, suppresses tumor growth by inhibiting angiogenesis in endometrial cancer cells. *Oncol Lett.* 5, 1058-1062, 2013. (査読あり)
 19. Xue X, Gao W, Sun B, Xu Y, Han B, Wang F, Zhang Y, Sun J, Wei J, Lu Z, Zhu Y, Sato Y, Sekido Y, Miao Y, Kondo Y. Vasohibin 2 is transcriptionally activated and promotes angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* 32, 1724-1734, 2013. (査読あり)
 20. Sato Y. The Vasohibin Family: Novel Regulators of Angiogenesis. *Vascul Pharmacol* 56, 262-266, 2012. (査読あり)
 21. Miyashita H, Watanabe T, Hayashi H, Suzuki Y, Nakamura T, Ito S, Ono M, Hoshikawa Y, Okada Y, Kondo T, Sato Y. Angiogenesis inhibitor vasohibin-1 enhances stress resistance of endothelial cells via induction of SOD2 and SIRT1. *PLoS One* 7, e46459, 2012. (査読あり)
 22. Takahashi Y, Koyanagi T, Suzuki Y, Saga Y, Kanomata N, Moriya T, Suzuki M, Sato Y. Vasohibin-2 expressed in human serous ovarian adenocarcinoma accelerates tumor growth by promoting angiogenesis. *Mol. Cancer Res.* 10, 1135-1146, 2012. (査読あり)
 23. Miyazaki Y, Kosaka T, Mikami S, Kikuchi E, Tanaka N, Maeda T, Ishida M, Miyajima A, Nakagawa K, Okada Y, Sato Y, Oya M. The prognostic significance of vasohibin-1 expression in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res.* 18, 4145-4153, 2012. (査読あり)
 24. Watanabe T, Okada Y, Hoshikawa Y, Eba S, Notsuda H, Watanabe Y, Ohishi H, Sato Y, Kondo T. A Potent Anti-angiogenic Factor, Vasohibin-1, Ameliorates Experimental Bronchiolitis Obliterans. *Transplant Proc.* 44: 1155-1157, 2012. (査読あり)
 25. Onami H, Nagai N, Machida S, Kumasaka N, Wakusawa R, Ishikawa Y, Sonoda H, Sato Y, Abe T. Reduction of laser-induced choroidal neovascularization by intravitreal vasohibin-1 in monkey eyes. *Retina* 36, 1204-1213, 2012. (査読あり)
 26. Ishikawa Y, Nagai N, Onami H, Kumasaka N, Wakusawa R, Sonoda H, Sato Y, Abe T. Vasohibin-1 and retinal pigment epithelium. *Adv Exp Med Biol.* 723, 305-310, 2012. (査読あり)
 27. Sato Y. Persistent vascular normalization as an alternative goal of anti-angiogenic cancer therapy. *Cancer Sci.* 102, 1253-1256, 2011. (査読あり)
 28. Miyashita H, Suzuki H, Ohkuchi A, Sato Y. Mutual Balance between Vasohibin-1 and Soluble VEGFR-1 in Endothelial Cells. *Pharmaceuticals* 4, 1551-1577, 2011. (査読あり)
 29. Wakusawa R, Abe T, Sato H, Sonoda H, Sato M, Mitsuda Y, Takakura T, Fukushima T, Onami H, Nagai N, Ishikawa Y, Nishida K, Sato Y. Suppression of Choroidal Neovascularization by Vasohibin-1, Vascular Endothelium-derived Angiogenic Inhibitor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52, 3272-3280, 2011. (査読あり)
 30. Saito D, Maeshima Y, Nasu T, Yamasaki H, Tanabe K, Sugiyama H, Sonoda H, Sato Y, Makino H. Amelioration of renal alterations in obese type 2 diabetic mice by vasohibin-1, a negative feedback regulator of angiogenesis. *Am. J. Phys - Renal Physiol.* 300, F873-886, 2011. (査読あり)
 31. Yoshinaga K, Ito K, Moriya T, Nagase S, Takano T, Niikura H, Sasano H, Yaegashi N, Sato Y. Roles of intrinsic angiogenesis inhibitor, vasohibin, in cervical carcinomas. *Cancer Sci.* 102, 446-51. 2011. (査読あり)
 32. Sato, Y. Is vasohibin-1 for more than angiogenesis inhibition? *J. Biochem.* 149, 229-230, 2011. (査読あり)
 33. Bai X, Margariti A, Hu Y, Sato Y, Zeng L, Ivetic A, Habi O, Mason JC, Wang X, Xu Q. PKC δ -deficiency accelerates neointimal lesion of mouse injured artery involving delayed reendothelialization and vasohibin-1 accumulation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30, 2467-2474, 2010. (査読あり)
 34. Suzuki Y, Kobayashi M, Miyashita H, Ohta H, Sonoda H, Sato Y. Isolation of a small vasohibin-binding protein (SVBP) and its role in vasohibin secretion. *J. Cell Sci.* 123: 3094-4101, 2010. (査読あり)
 35. Zhou S-Y, Xie Z-I, Xiao O, Yang X-R, Heng BC, Sato, Y. Inhibition of mouse alkali burn induced-corneal neovascularization by recombinant adenovirus encoding human vasohibin-1. *Mol. Vision* 16: 1389-1398, 2010. (査読あり)

36. Yoshida T, Sato Y, Morita I, Abe M. Pigpen, a nuclear coiled body component protein is involved in angiogenesis. *Cancer Sci.* 101: 1170-1176, 2010. (査読あり)
37. Tamaki K, Sasano H, Maruo Y, Takahashi Y, Miyashita M, Moriya T, Sato Y, Hirakawa H, Tamaki N, Watanabe M, Ishida T, Ohuchi N. Vasohibin-1 as a potential predictor of aggressive behavior of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Sci.* 101: 1051-1058, 2010. (査読あり)
38. Heishi T, Hosaka T, Suzuki Y, Miyashita H, Oike Y, Takahashi T, Nakamura T, Arioka S, Mitsuda Y, Takakura T, Hojo K, Matsumoto M, Yamauchi C, Ohta H, Sonoda H, Sato Y. Endogenous angiogenesis inhibitor vasohibin1 exhibits a broad-spectrum anti-lymphangiogenic activity and suppresses lymph node metastasis. *Am. J. Pathol.* 176: 1950-1958, 2010. (査読あり)
39. Sato Y. The vasohibin family. *Pharmaceuticals* 3, 433-440, 2010. (査読あり)

〔学会発表〕(計 53 件)

主な学会発表

1. Sato Y. Application of vasohibin family to angiogenesis regulation. The 18th International Vascular Biology Meeting. Kyoto, Japan, 2014, April, 17.
2. Sato Y. Vasohibin-2 as a novel target for cancer treatment. The 2nd Beijing International Symposium on Tumor Microenvironment. Beijing, China, 2013, May 30.
3. Sato Y. Vasohibin-2 as a novel target for cancer treatment. LE STUDIUM CONFERENCE. Orleans, France, 2012, September 26.
4. Sato Y. The role of vasohibin family in tumor angiogenesis. 17th International Vascular Biology Meeting 2012. Wiesbaden, Germany, 2012, June 6.
5. Sato Y: The role of vasohibin family in the regulation of tumor angiogenesis. 6th European Meeting for Vascular Biology and Medicine. Krakow, Poland, 2011, September 22.
6. Kobayashi M, Suzuki Y, Sato Y. Vasohibin-1 inhibits directional endothelial cell migration via dephosphorylation of α -tubulin. 16th International Vascular Biology Meeting. Los Angeles, USA 2010, June 23.

〔図書〕(計 4 件)

主な図書

1. Sato Y. The The Vasohibin Family: Novel Regulators of Angiogenesis. In “Angiogenesis and Vascularisation” Springer pp 261-267, 2014.
2. 佐藤靖史. Vasohibin ファミリー . 血管新生研究の最先端 (編者: 佐藤靖史、高倉伸幸) 医薬ジャーナル社 .154-161, 2013
3. 佐藤靖史. Vasohibin ファミリーを応用したがんの発育・転移の制御 . がん基盤生物学 (総編集: 清木元治) 南山堂 . 76-80. 2013.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 抗バソヒピン 2 抗体

発明者: 佐藤靖史

権利者: 東北大学

種類: 特願

番号: 2012-264350

出願年月日: 平成 24 年 12 月 3 日

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.idac.tohoku.ac.jp/ja/activities/research/vascular_biology/index.html

<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/vasc bio/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 靖史 (SATO, Yasufumi)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号: 5 0 1 7 8 7 7 9