

令和 2 年 9 月 11 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H02470

研究課題名(和文)血管ニッチシグナルによるがん細胞の悪性化機構の解明

研究課題名(英文)Analysis of cancer cell malignancy induced by vascular niche signals

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) 34,700,000円

研究成果の概要(和文)：従来の研究代表者らの研究リソースに立脚して、がん細胞の転移に関わるメカニズムとしてGalectin-3の機能解析を行い、本分子の発現の低下することで、negativeにインテグリンの発現を亢進させ、血小板との細胞集塊形成を誘導することでがん細胞の転移が誘導されることが判明した。また、血管形成に関わるガリガンドの不明の血管内皮細胞上に発現するTie1受容体に関しては、血管新生開始時に細胞領域の切断が生じるが、これによって生じた可溶性Tie1は血管成熟化に関与することが示唆された。また、今回新しいがん細胞と血管内皮細胞との共培養系の液性因子から、がん細胞の上皮間葉転換を抑制する分子が単離された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

正常組織の幹細胞の維持が血管との相互作用により成立している事実と、がん組織のがん幹細胞と血管との関連が明らかにされてきたことから、さらにこの相互作用についての検討を正常組織における組織形成と対比させて考察することにより、がんの悪性化、幹細胞性維持機構が解明できると考え、がん組織のがん細胞と血管形成との相互作用について解析を行い、がんの悪性の進展についての多くの知見が得られてきた。これらの成果に立脚してさらに検討を重ね、新たながん治療薬の開発に貢献できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Based on our previous resources, we analyzed the mechanism of cancer cell metastasis focusing on galectin-3. We found that suppression of galectin-3 induces integrins on cancer cells and promotes cell aggregation with platelets, resulting in enhancement of cancer cell metastasis. In terms of Tie1 tyrosine kinase receptor expressed on endothelial cells in which physiological ligands have not been identified, we found that soluble extra-cellular domain Tie1 receptor which is generated on the onset of angiogenesis, associates with maturation of tumor vasculature. Moreover, by establishing the new co-culture system using cancer cells and endothelial cells, we isolated a novel molecule that can inhibit epithelial to mesenchymal transition.

研究分野：腫瘍血管生物学

キーワード：血管新生 血管内皮細胞 ニッチ がん

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 正常組織の幹細胞は、臓器や器官の終末分化した細胞の供給源として、対称性あるいは非対称性細胞分裂を含む自己複製能により、臓器・器官の恒常性が維持されている。がん組織においても、がん細胞に分化し、未分化性を維持するがん幹細胞が存在することが、明らかにされてきた。正常組織の幹細胞の消失が、その組織の破綻に至るように、がん幹細胞を消失することにより、がん組織を破壊する治療法の開発に期待がよせられている。ただし、正常組織の幹細胞が薬剤耐性を獲得しているのと同様、がん幹細胞のような悪性度の高いがん細胞も薬剤抵抗性を有していると考えられており、がん幹細胞の全滅を誘導することは困難と考えられている。しかし正常組織と同様に、がん幹細胞も、それ単独では、幹細胞性の維持ができず、周囲微小環境の支持細胞との細胞間相互作用により幹細胞性が誘導されていると考えられている。正常組織の幹細胞の維持機構の解明が、幹細胞を支持する組織微小環境の解析により発展してきたことから、がん幹細胞を支持する環境因子の解明により、がん幹細胞を環境から孤立させ、がん幹細胞性維持を抑制する戦略が必要と考えられつつある。

(2) 正常組織の幹細胞システムを支持する環境として詳細に解析されてきたのが、造血幹細胞のニッチである。成体骨髄では、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。一方、自己複製する造血幹細胞の存在場所として傍血管領域が報告されており、神経組織でも神経幹細胞の増殖が血管領域で生じているとの報告があることから、生理的な幹細胞の増殖においては、血管ニッチの概念が広く唱えられるようになってきている。このような正常組織における解析と類似して、がん組織においても、がん幹細胞の血管ニッチにおける幹細胞性維持の解析がなされつつある。

(3) 研究代表者らは、がん幹細胞を腫瘍内で可視化するシステムを構築し、正常組織と腫瘍組織で生じる血管形成を対比させながら、この両者の微小環境における幹細胞性維持の検討を行ってきた。具体的には、悪性度の高いがん細胞と腫瘍内血管との相互作用を解析する為に、DNA複製因子群 GINS 複合体の一員である PSF1 の遺伝子プロモーター活性の高さで、がん幹細胞様細胞を認識する方法を開発し、この系を用いて抗がん剤に抵抗性を示すがん幹細胞様細胞は、血管内皮細胞の近傍に筋線維芽細胞の豊富に存在する血管領域に存在すること、これら筋線維芽細胞に発現の亢進する CD44 がこの抗がん剤抵抗性を誘導することを見いだした。このように、正常組織の幹細胞の維持が血管との相互作用により成立している事実と、がん組織のがん幹細胞と血管との関連が明らかにされてきたことから、さらにこの相互作用についての検討を正常組織における組織形成と対比させて考察することにより、がんの悪性化、幹細胞性維持機構が解明できると考え、従来よりの解析を継続して発展させていく必要があると考えてきた。

2. 研究の目的

血管は単に酸素や養分を運搬する導管としての機能のみならず、臓器特有の幹細胞の維持がなされる生態学的な適所、いわゆるニッチとしての機能を有することが明らかにされてきた。この血管ニッチの概念は、正常組織のみならず、最近がん組織においても広がりを見せつつある。研究代表者らは、従来より正常組織の幹細胞と血管内皮細胞の機能的な相互作用を見だし、がん組織におけるがん細胞と血管系細胞との相互作用の分子機序の解明に取り組んできた。本研究では、がんの悪性化を抑制する為の分子論的構築を行う為に、従来からの解析を継続し、がん細胞の転移性血管ニッチの形成、血管構造安定化の破綻とがん細胞の悪性伸展に関わる分子機序、さらに正常の血管が元来有するがん悪性化を抑制するバリア機能を解析することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) Galectin-3 による転移性血管ニッチの制御

B16メラノーマ細胞と B16-BL6 細胞 (B16 高の高転移亜株) を用いたがん転移モデルにおいて、マクロファージや血小板を障害する薬剤、あるいはこれら細胞とがん細胞の接着に関わる候補分子の阻害物質などを用いたがん細胞の転移能の抑制について検討を行った。さらに既に準備済みであった Galectin-3 遺伝子ノックアウトマウスと、乳がん発症 MMTV-PyVT マウスの交配で、がん自然発症モデルにおいて、Galectin-3 の有無ががんの転移に与える影響を観察した。さらにがん細胞において Galectin-3 の発現を制御する因子の同定を試みた。方法としては TGF など、既知の EMT 誘導因子等の添加により、B16 細胞における Galectin-3 の発現減少が誘導されるかどうかを解析した。さらに、B16 細胞と B16-BL6 細胞の比較において、Galectin-3 のプロモーター領域のメチル化などエピジェネティクスの観点でも解析を試みた。

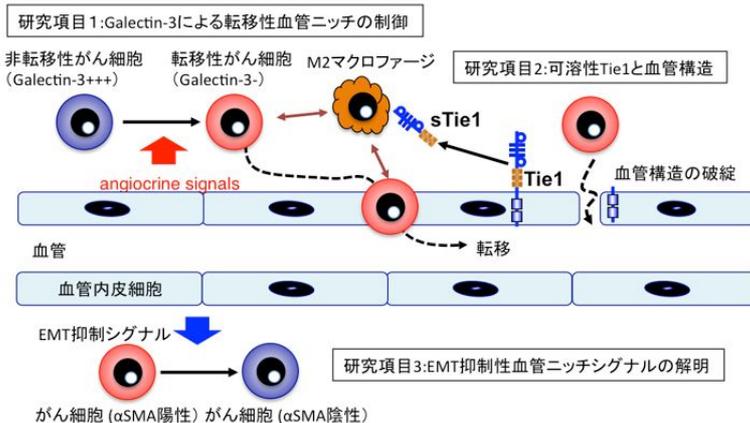
(2) 研究項目 2: 可溶性 Tie1 による血管構造の制御

腫瘍血管新生に Tie1 細胞外領域の切断がいかなる影響を与えるのかを、Tie1 CS (Tie1 の細胞外切断が不応となる遺伝子変異を有する) マウスを用いて解析を行った。特に、血管のリモデリングの開始時には血管構造は一旦不安定になることが知られており、Tie1 細胞外切断の抑制で、

血管新生が抑制されるかどうかを検討した。また、近年血管構造の安定化は、腫瘍内の低酸素の軽減で、がんの悪性伸展を抑制することも報告されてきており、Tie1 の安定発現が血管構造の安定化につながり、転移に代表される悪性伸展を抑制するかどうかを解析した。従来の検討にて、sTie1 が M2 マクロファージに結合することが判明してきたことから、sTie1 が M2 マクロファージの活性化に繋がるかどうかを、Tie1 CS マウスと野生型マウスを比較して検討した。

(3) 研究項目3：上皮間葉転換抑制血管ニッチシグナルの解明

血管内皮細胞とがん細胞の共培養系の構築を行い、特にがん細胞の上皮間葉転換 (EMT) が自然に誘導されるがん細胞を用いた際に、EMT が抑制される分子を血管内皮細胞の培養上清から単離することを試みた。



4. 研究成果

(1) Galectin-3 (Gal-3) がどのような機序でがん細胞の転移の活性化と関わるのかを検討し、元来 Gal-3 の発現が低く転移性の高い B16-BL6 細胞と Gal-3 の発現が高く転移性の低い B16 細胞、そして Gal-3 を CRISPR-Cas9 システムでノックアウトした B16 細胞を作製し、これらの細胞で発現の異なる分子について、特に接着因子の発現の差について比較検討した。その結果、単離してきた複数野分子の中で、 α_3 インテグリンに絞り込みがなされた。Gal-3 の発現が減少したがん細胞では、血小板との接着が亢進することから、血小板との相互作用ががん細胞の転移に関わる現象を説明する機序であると考えられた。マウス由来メラノーマ細胞では、Gal-3 の発現が抑制されると、がんの転移が促進していることが判明したが、ヒト由来のメラノーマでも同様のことが観察されることを証明した。また、MMTV による乳がん自然発がんモデルにおいても、Gal-3 のノックアウトマウスと交配することで、Gal-3 がいないことで、がんの転移が増強することを解明した。Gal-3 の遺伝子プロモーター制御下に EGFP を発現するレポーター遺伝子を構築し、がん細胞に遺伝子導入することで、Gal-3 の発現をモニタリングした。血管内皮細胞との相互作用により、がん細胞内の Gal-3 プロモーター活性は血管内皮細胞と直接に接触することで強く抑制されることが判明した。

(2) 血管の恒常性維持に関わるレセプター型チロシンキナーゼ Tie ファミリー分子に関して、研究代表者らは血管新生の開始に先立ち、Tie1 の細胞外切断が生じていることを見いだしたことから、可溶性 Tie1 が血管新生あるいは血管の構造変化に影響を与えるか否かを解析し、可溶性 Tie1 が、マトリックス消化酵素である MMP により誘導され、血管の成熟化に関連することを見いだした。まず、Tie1 の細胞外領域切断点に変異を導入し、Tie1 の細胞外切断が抑制された遺伝子改変マウスの作成を完成させた。可溶性の Tie1 受容体が存在する方が、腫瘍内血管の成熟化が誘導されたことから、可溶性 Tie1 は腫瘍内の血管の正常化と関連していることが判明した。免疫細胞との関連は今後の課題となった。

(3) 正常組織由来血管内皮細胞の無血清培養に成功した培養上清を用い、TGF β によるがん細胞の EMT 現象を抑制する分子が複数同定された。このように単離してきた分子の中で、1 種の分子が、がん細胞の上皮間葉転換を抑制する可能性があることが判明した。本分子を、AG1 と名付け、その遺伝子欠損マウス、過剰発現マウスを準備した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 24件）

1. 著者名 Naito Hisamichi、Iba Tomohiro、Takakura Nobuyuki	4. 巻 32
2. 論文標題 Mechanisms of new blood-vessel formation and proliferative heterogeneity of endothelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 295 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa008	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 Naito Hisamichi、Wakabayashi Taku、Ishida Masako、Gil Chang-Hyun、Iba Tomohiro、Rahmawati Fitriana Nur、Shimizu Shota、Yoder Mervin C.、Takakura Nobuyuki	4. 巻 15
2. 論文標題 Isolation of tissue-resident vascular endothelial stem cells from mouse liver	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Protocols	6. 最初と最後の頁 1066 ~ 1081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41596-019-0276-x	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 Komabayashi-Suzuki Mariko、Yamanishi Emiko、Watanabe Chisato、Okamura Megumi、Tabata Hidenori、Iwai Ryota、Ajioka Itsuki、Matsushita Jun、Kidoya Hiroyasu、Takakura Nobuyuki、Okamoto Tadashi、Kinoshita Kazuo、Ichihashi Masamitsu、Nagata Koh-ichi、Ema Masatsugu、Mizutani Ken-ichi	4. 巻 29
2. 論文標題 Spatiotemporally Dependent Vascularization Is Differently Utilized among Neural Progenitor Subtypes during Neocortical Development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1113 ~ 1129.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.09.048	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 Jia Weizhen、Hsieh Han-Yun、Kidoya Hiroyasu、Takakura Nobuyuki	4. 巻 129
2. 論文標題 Embryonic expression of GINS members in the development of the mammalian nervous system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104465 ~ 104465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2019.104465	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 Iba Tomohiro, Naito Hisamichi, Shimizu Shota, Rahmawati Fitriana Nur, Wakabayashi Taku, Takakura Nobuyuki	4. 巻 39
2. 論文標題 Isolation of tissue-resident endothelial stem cells and their use in regenerative medicine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-019-0098-9	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 Dang T C, Ishii Yoko, Nguyen Van De, Yamamoto Seiji, Hamashima Takeru, Okuno Noriko, Nguyen Quang Linh, Sang Yang, Ohkawa Noriaki, Saitoh Yoshito, Shehata Mohammad, Takakura Nobuyuki, Fujimori Toshihiko, Inokuchi Kaoru, Mori Hisashi, Andrae Johanna, Betsholtz Christer, Sasahara Masakiyo	4. 巻 27
2. 論文標題 Powerful Homeostatic Control of Oligodendroglial Lineage by PDGFR in Adult Brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1073 ~ 1089.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.03.084	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 Kidoya Hiroyasu, Muramatsu Fumitaka, Shimamura Teppei, Jia Weizhen, Satoh Takashi, Hayashi Yumiko, Naito Hisamichi, Kunisaki Yuya, Arai Fumio, Seki Masahide, Suzuki Yutaka, Osawa Tsuyoshi, Akira Shizuo, Takakura Nobuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09028-w	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 Naito Hisamichi, Iba Tomohiro, Wakabayashi Taku, Tai-Nagara Ikuo, Suehiro Jun-ichi, Jia Weizhen, Eino Daisuke, Sakimoto Susumu, Muramatsu Fumitaka, Kidoya Hiroyasu, Sakurai Hiroyuki, Satoh Takashi, Akira Shizuo, Kubota Yoshiaki, Takakura Nobuyuki	4. 巻 48
2. 論文標題 TAK1 Prevents Endothelial Apoptosis and Maintains Vascular Integrity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 151 ~ 166.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2018.12.002	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 Hayashi Yumiko, Jia Weizhen, Kidoya Hiroyasu, Muramatsu Fumitaka, Tsukada Yohei, Takakura Nobuyuki	4. 巻 189
2. 論文標題 Galectin-3 Inhibits Cancer Metastasis by Negatively Regulating Integrin 3 Expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 900-910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.12.005	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 Kivela Riikka, Hemanthakumar Karthik Amudhala, Vaparanta Katri, Robciuc Marius, Izumiya Yasuhiro, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki, Peng Xuyang, Sawyer Douglas B., Elenius Klaus, Walsh Kenneth, Alitalo Kari	4. 巻 139
2. 論文標題 Endothelial Cells Regulate Physiological Cardiomyocyte Growth via VEGFR2 -Mediated Paracrine Signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 2570-2584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036099	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 Takakura Nobuyuki	4. 巻 83
2. 論文標題 Discovery of a Vascular Endothelial Stem Cell (VESC) Population Required for Vascular Regeneration and Tissue Maintenance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	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) 10.1253/circj.CJ-18-1180	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 Kimura Tokuhiko, Cui Dan, Kawano Hiroo, Yoshitomi-Sakamoto Chihiro, Takakura Nobuyuki, Ikeda Eiji	4. 巻 145
2. 論文標題 Induced expression of GINS complex is an essential step for reactivation of quiescent stem-like tumor cells within the peri-necrotic niche in human glioblastoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 363 ~ 371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-018-2797-z	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 Inamura Naoko, Kito Momoko, Go Shinji, Kishi Soichiro, Hosokawa Masanori, Asai Kiyofumi, Takakura Nobuyuki, Takebayashi Hirohide, Matsuda Junko, Enokido Yasushi	4. 巻 120
2. 論文標題 Developmental defects and aberrant accumulation of endogenous psychosine in oligodendrocytes in a murine model of Krabbe disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 51 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2018.08.023	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 Yamakawa Daishi, Jia Weizhen, Kidoya Hiroyasu, Hosojima Shoko, Torigata Miku, Zhang Li, Takakura Nobuyuki	4. 巻 188
2. 論文標題 Visualization of Proliferative Vascular Endothelial Cells in Tumors in Vivo by Imaging Their Partner of Sld5-1 Promoter Activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1300 ~ 1314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.01.015	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 Wakabayashi Taku, Naito Hisamichi, Suehiro Jun-ichi, Lin Yang, Kawaji Hideya, Iba Tomohiro, Kouno Tsukasa, Ishikawa-Kato Sachi, Furuno Masaaki, Takara Kazuhiro, Muramatsu Fumitaka, Weizhen Jia, Kidoya Hiroyasu, Ishihara Katsuhiko, Hayashizaki Yoshihide, Nishida Kohji, Yoder Mervin C., Takakura Nobuyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 CD157 Marks Tissue-Resident Endothelial Stem Cells with Homeostatic and Regenerative Properties	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 384 ~ 397.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2018.01.010	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 Nakagawa Katsuhiko, Matsuki Takanori, Zhao Liang, Kuniyoshi Kanako, Tanaka Hiroki, Ebina Isao, Yoshida Kenta J, Nabeshima Hiroshi, Fukushima Kiyoharu, Kanemaru Hisashi, Yamane Fumihiko, Kawasaki Takahiro, Machida Tomohisa, Naito Hisamichi, Takakura Nobuyuki, Satoh Takashi, Akira Shizuo	4. 巻 30
2. 論文標題 Schlafen-8 is essential for lymphatic endothelial cell activation in experimental autoimmune encephalomyelitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 69 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxx079	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 Yoshida Mari, Ishioka Yukichi, Ozawa Takamasa, Okuyama Hirohisa, Iguchi Motofumi, Ota Takeshi, Ito Takaomi, Nagira Morio, Morita Atsushi, Tanaka Hidekazu, Naito Hisamichi, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Soluble HLA-associated peptide from PSF1 has a cancer vaccine potency	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-11605-2	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 Kanzaki Ryu, Naito Hisamichi, Kise Kazuyoshi, Takara Kazuhiro, Eino Daisuke, Minami Masato, Shintani Yasushi, Funaki Soichiro, Kawamura Tomohiro, Kimura Toru, Okumura Meinoshin, Takakura Nobuyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Gas6 derived from cancer-associated fibroblasts promotes migration of Axl-expressing lung cancer cells during chemotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 10613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-10873-2	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 Takara Kazuhiro, Eino Daisuke, Ando Koji, Yasuda Daisuke, Naito Hisamichi, Tsukada Yohei, Iba Tomohiro, Wakabayashi Taku, Muramatsu Fumitaka, Kidoya Hiroyasu, Fukuhara Shigetomo, Mochizuki Naoki, Ishii Satoshi, Kishima Haruhiko, Takakura Nobuyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Lysophosphatidic Acid Receptor 4 Activation Augments Drug Delivery in Tumors by Tightening Endothelial Cell-Cell Contact	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 2072 ~ 2086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.07.080	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 Tai-Nagara Ikue, Yoshikawa Yusuke, Numata Naoko, Ando Tomofumi, Okabe Keisuke, Sugiura Yuki, Ieda Masaki, Takakura Nobuyuki, Nakagawa Osamu, Zhou Bin, Okabayashi Koji, Suematsu Makoto, Kitagawa Yuko, Bastmeyer Martin, Sato Kohji, Klein R?diger, Navankasattusas Sutip, Li Dean Y., Yamagishi Satoru, Kubota Yoshiaki	4. 巻 144
2. 論文標題 Placental labyrinth formation in mice requires endothelial FLRT2/UNC5B signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 2392 ~ 2401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.149757	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 Torigata Miku, Yamakawa Daishi, Takakura Nobuyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Elevated expression of Tie1 is accompanied by acquisition of cancer stemness properties in colorectal cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 1378 ~ 1388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1072	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 Matsushita Jun, Inagaki Shigenori, Nishie Tomomi, Sakasai Tomoki, Tanaka Junko, Watanabe Chisato, Mizutani Ken-ichi, Miwa Yoshihiro, Matsumoto Ken, Takara Kazuhiro, Naito Hisamichi, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki, Nagai Takeharu, Takahashi Satoru, Ema Masatsugu	4. 巻 7
2. 論文標題 Fluorescence and Bioluminescence Imaging of Angiogenesis in Flk1-Nano-lantern Transgenic Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 46597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep46597	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 Muramatsu Fumitaka, Kidoya Hiroyasu, Naito Hisamichi, Hayashi Yumiko, Iba Tomohiro, Takakura Nobuyuki	4. 巻 162
2. 論文標題 Plakoglobin maintains the integrity of vascular endothelial cell junctions and regulates VEGF-induced phosphorylation of VE-cadherin	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 55 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvx001	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 Hiramatsu Masafumi, Hishikawa Tomohito, Tokunaga Koji, Kidoya Hiroyasu, Nishihiro Shingo, Haruma Jun, Shimizu Tomohisa, Takasugi Yuji, Shinji Yukei, Sugiu Kenji, Takakura Nobuyuki, Date Isao	4. 巻 127
2. 論文標題 Combined gene therapy with vascular endothelial growth factor plus apelin in a chronic cerebral hypoperfusion model in rats	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 679 ~ 686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2016.8.JNS16366	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 Yamane K, Naito H, Wakabayashi T, Yoshida H, Muramatsu F, Iba T, Kidoya H, Takakura N	4. 巻 6
2. 論文標題 Regulation of SLD5 gene expression by miR-370 during acute growth of cancer cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 30941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep30941	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 Kanzaki R, Naito H, Kise K, Takara K, Eino D, Minami M, Shintani Y, Funaki S, Kawamura T, Kimura T, Okumura M, Takakura N.	4. 巻 23
2. 論文標題 PSF1 (Partner of SLD Five 1) is a Prognostic Biomarker in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Surgery Following Preoperative Chemotherapy or Chemoradiotherapy.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 4093-4100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-016-5392-z	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 Naito H, Wakabayashi T, Kidoya H, Muramatsu F, Takara K, Eino D, Yamane K, Iba T, Takakura N.	4. 巻 76
2. 論文標題 Endothelial Side Population Cells Contribute to Tumor Angiogenesis and Antiangiogenic Drug Resistance.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Res	6. 最初と最後の頁 3200-3210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472	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30件 (うち招待講演 30件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Nobuyuki Takakura
2. 発表標題 Endothelial stem cell population in health and diseases
3. 学会等名 第46回東京大学医科学研究所創立記念シンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 血管予備能の加齢性変化による臓器の機能低下
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 Angiocrine signals and epithelial-mesenchymal transition
3. 学会等名 Gordon Research Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 腫瘍組織における血管形成と腫瘍免疫の関係
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 LPA4活性化による腫瘍血管の制御機構
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuyuki Takakura
2. 発表標題 Integrity of blood vessel; stem cells and anti-apoptosis by TAK1
3. 学会等名 韓国血管生物医学会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 既存血管に存在する血管内皮幹細胞の特徴と再生医学における有用性
3. 学会等名 第27回日本血管生物学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuyuki Takakura
2. 発表標題 Discovery of endothelial stem cells for tissue maitenane and regeneration
3. 学会等名 2nd international forum on medicl innovation of cell & bio therapy（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 腫瘍組織における血管形成の促進概念に立脚した治療開発
3. 学会等名 第26回日本血管生物医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuyuki Takakura
2. 発表標題 Discovery of endothelial stem cell population and its impact on tumor angiogenesis
3. 学会等名 The 8th Scientific Meeting of Asian Society of Vascular Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 Discovery of endothelial stem cells and its impact on tumor angiogenesis
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuyuki Takakura
2. 発表標題 Vascular reconstitution in vascular diseases
3. 学会等名 The 16th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuyuki Takakura
2. 発表標題 Endothelial stem cell population in health and diseases
3. 学会等名 Gordon Research Conferences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuyuki Takakura
2. 発表標題 Vascular promotion by LPA4 activation improves the malignant tumor microenvironment
3. 学会等名 IVBM2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 LPA4活性化による腫瘍血管の制御
3. 学会等名 日本薬学会第138年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 Tumor vascular promotion by the regulation of LPA4 receptor
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 Vascular promotion in the tumor microenvironment by LPA for improvement of drug delivery
3. 学会等名 2017 INTER-ACADEMY SEOUL SCIENCE FORUM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 血管の再構築による腫瘍制御
3. 学会等名 第38回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 The Role of Tumor-Infiltrating Endothelial Stem Cell Like Cells in Anti-Angiogenic Drug Resistance
3. 学会等名 第24回アジア太平洋癌学会（APCC 2017）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 腫瘍血管の制御とその腫瘍免疫におけるアウトカム
3. 学会等名 第54回日本臨床分子医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 腫瘍の血管新生
3. 学会等名 第116回日本外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 リゾホスファチジン酸受容体活性化による腫瘍血管の制御
3. 学会等名 第58回 日本脂質生化学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 血管内皮幹細胞による高次血管構築の制御
3. 学会等名 第37回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高倉伸幸
2. 発表標題 血球系細胞による血管新生の制御
3. 学会等名 第37回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高倉 伸幸
2. 発表標題 Tie2-APJ axisによる血管成熟化の制御機構
3. 学会等名 秋期特別日本血管生物医学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高倉 伸幸
2. 発表標題 血管内皮幹細胞による血管の再生と維持
3. 学会等名 再生システムと疾患・癌エピゲノム公開シンポジウム2016 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高倉 伸幸
2. 発表標題 Regulation on non-leaky blood vessel formation in angiogenesis
3. 学会等名 第89回日本生化学大会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nobuyuki Takakura
2. 発表標題 The role of tumor-infiltrating endothelial stem cell like cells in anti-angiogenic drug resistance
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nobuyuki Takakura
2. 発表標題 Apelin/APJ system for the vascular maturation
3. 学会等名 19th International Vascular Biology Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nobuyuki Takakura
2. 発表標題 A role of Apein/APJ system in arterial-venous alignment
3. 学会等名 2016 IBS Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://st.biken.osaka-u.ac.jp/ 大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野 高倉研
--

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