

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03503

研究課題名(和文) がん微小環境リプログラミングを引き起こす腫瘍血管の動的再分布機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism of cancer microenvironment reprogramming induced by dynamic redistribution of tumor vessels

研究代表者

木戸屋 浩康 (Kidoya, Hiroyasu)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：00543886

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍組織中の新規血管は、血管新生により形成すると考えられている。そのため、腫瘍血管新生の抑制によるがん治療法の開発が進められてきたが、期待されたような治療効果は得られていない。そこで、このような治療抵抗性を克服したがん治療法の開発を目指して、これまでの血管新生阻害剤が有効ではなかった理由の解明を進めた。我々は血管新生阻害剤の投与が腫瘍血管および腫瘍組織に与える影響をマウスの生体イメージによって解析した。その結果、血管新生阻害剤の投与は腫瘍血管の動的再分布を誘導していることが明らかとなった。さらに腫瘍血管の動的再分布を制御する細胞・分子メカニズムを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、血管新生阻害剤に対する治療抵抗性の根幹であると予測される腫瘍血管の動的再分布の解明による、腫瘍血管の完全なる抑制による癌治療法の確立を目指して研究を行った。その結果、腫瘍血管の動的再分布を制御する細胞・分子メカニズムが解明され、新たながん治療の標的としての有効性を示すことができた。これらのシーズを基に、創薬研究を進めることで、社会的にも課題となっているがん患者の治療に貢献できるものと考えている。また、生体内イメージング解析やオミクス解析を活用することで、生体組織内では未知なる現象を存在することを示せたことは学術的にも価値があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Neovascularization in tumor tissue is considered to be formed by angiogenesis. Therefore, development of cancer therapies by inhibiting tumor angiogenesis has been promoted, but the expected therapeutic effect has not been achieved. Therefore, with the aim of developing cancer therapies that can overcome such treatment resistance, we attempted to elucidate the reasons why conventional angiogenesis inhibitors have been ineffective. We analyzed the effects of angiogenesis inhibitor administration on tumor blood vessels and tumor tissue by in vivo imaging of mice. We found that treatment with angiogenesis inhibitors induced dynamic re-distribution of tumor blood vessels. In addition, we elucidated the cellular and molecular mechanisms that regulate the dynamic redistribution of tumor blood vessels.

研究分野：血管生物学

キーワード：腫瘍血管 血管新生 生体イメージング ミエロイド細胞

1. 研究開始当初の背景

生体内でがん細胞が発生し、腫瘍組織として増大化していく過程では、血管を介した酸素や栄養分の獲得が必須となる。腫瘍組織中の新規血管は、VEGF 分子によって誘導される血管新生 (angiogenesis) と呼ばれる過程により形成することが報告されている (N Engl J Med. 1971, Saharinen P, et al. Trends Mol Med. 2011)。血管新生とは、既存の血管から新たな血管が発芽し、枝を伸ばすように血管網を形成する現象である。そのため、VEGF の制御による腫瘍血管新生の阻害剤の開発が進められ、臨床にて利用されるに至っている。しかしながら、大きな期待を受けて登場した血管新生阻害剤 (VEGF 阻害剤) は単独使用では抗腫瘍効果が少なく、想定されていたような劇的な治療効果を示すことはなかった (Nat Rev Clin Oncol. 2009)。その理由として、VEGF 以外の代替的シグナルや、ストローマ細胞による作用などによって血管が填補されるという説が提唱されているが、治療抵抗性の実体は明らかになっていない (Pinto MP, et al. Int J Mol Sci. 2016)。

2. 研究の目的

腫瘍組織中の新規血管は、血管新生により形成すると考えられている。そのため、腫瘍血管新生の抑制によるがん治療法の開発が進められてきたが、期待されたような治療効果は得られていない。そこで、このような治療抵抗性を克服したがん治療法の開発を目指して、これまでの血管新生阻害剤が有効ではなかった理由の解明を進めた。我々は血管新生阻害剤の投与が腫瘍血管および腫瘍組織に与える影響をマウスの生体イメージによって解析した。その結果、血管新生阻害剤の投与は腫瘍血管の動的再分布を誘導していることが明らかとなった。本研究では腫瘍血管の動的再分布の制御メカニズムを解明し、新規のがん治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) 好中球による腫瘍血管の動的再分布の制御機構の解析

・腫瘍血管の動的再分布を制御する細胞群の解析

発生過程においては、血管の周囲に動員される好中球のマトリックスリモデリング作用によって腫瘍血管の動的再分布が進行する。腫瘍組織中に存在する好中球については、骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) が多数を占めると考えられている。しかしながら我々が行ったシングルセル解析の結果から、好中球においても腫瘍マクロファージのように多様な細胞集団の存在することが明らかとなっている。腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球を定義付けするため、フローサイトメーターで腫瘍組織中の CD45 陽性、CD11b 陽性、F4/80 陰性、Ly6G 陽性の好中球を回収し、1000 細胞以上のシングルセル遺伝子発現解析を行った。また、腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球にて特異的に発現するマーカー分子を用いてフローサイトメーターにて解析することで、シングルセル遺伝子発現解析における遺伝子発現とタンパク発現の検証を進め、さらに骨髄由来免疫抑制細胞 MDSC との類似点や相違点について検討した。さらに、胎生期における正常血管の動的再分布の制御に働く好中球についてもシングルセル遺伝子発現解析を進め、腫瘍組織中の好中球の相違点について、発現マーカー分子を指標としたフローサイトメーターなどにより解析した。

・腫瘍血管の動的再分布を制御する分子機構の解析

同定された好中球が腫瘍血管の動的再分布をどのような分子機構により制御しているかを検討した。腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球にて特異的に発現が認められる分子を幾つか同定し、培養血管内皮細胞に各候補分子の組み替えタンパクを添加し、細胞増殖や運動活性にどのような変化を及ぼすかを検討した。さらには活性化されるシグナル系なども検討し、腫瘍血管の動的再分布の分子機構の解明へと進めた。また、それらの遺伝子欠損マウスの作成をすすめて胆癌モデルマウスを作成し、血管新生阻害剤に対する治療抵抗性に変化が認められるか、腫瘍血管の動的再分布へ影響するかを生体内イメージング解析を行うことで解析した。

・好中球の由来およびリクルートメント機構の解明

好中球の腫瘍血管周囲への蓄積は、腫瘍血管の動的再分布を開始させる鍵となると考えられるため、その動員機構の理解は腫瘍血管の動的再分布の制御法の開発にも繋がる。骨髓球系細胞の動員にはケモカイン系のシグナルが働いているため、血管新生阻害剤の投与後に腫瘍組織に高発現するケモカインを Whole Transcriptome 解析にて同定した。さらに、腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球にて特異的に発現する受容体を同定し候補分子の選別を進めた。これらの候補について、マウスから回収した好中球や好中球細胞株に対して、実際に遊走活性を示すかを検討した。

(2)動的血管再分布のイメージングと抑制法の検証

・好中球と腫瘍血管の動的再分布のイメージング解析

光子レーザー顕微鏡を用いた in vivo イメージングを行うことで、腫瘍組織内で好中球がどのように腫瘍血管の動的再分布を誘導しているかを明らかにすることを目的に研究を進めた。血管にて特異的に蛍光を発する遺伝子改変マウス(apelin プロモーター-tdTomato BAC Tg マウス)と多光子励起顕微鏡を用いた生体内イメージング解析系はすでに構築できていたため、腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球にて GFP 遺伝子を発現するマウスの作成に着手した。作成した好中球イメージングマウス (Mrp8-GFP マウス)はフローサイトメトリーや組織切片を用いて検証し、多光子レーザー顕微鏡を用いた in vivo イメージングを行い、血管新生阻害剤を投与した際の動態を可視化した。この解析系により得られた動画を数値化して解析することで、腫瘍血管の動的再分布に同定した好中球が関与していることを示した。

4 . 研究成果

(1)好中球による腫瘍血管の動的再分布の制御機構の解析

・腫瘍血管の動的再分布を制御する細胞群の解析

腫瘍血管の動的再分布の制御機構について解析を進めたところ、特殊なミエロイド系細胞サブセット(好中球マーカーを発現)が関与していることを発見した。シングルセル遺伝子発現解析を行ったところ、腫瘍随伴マクロファージや MDSC とは異なる新たな細胞集団であることが明らかとなった。血管の動的再分布は発生期の血管においても認められることが我々のこれまでの研究から示されている。そこで、この新たな細胞集団が腫瘍血管と正常血管の両方の動的再分布に関与しているかを確認するため、発生組織の好中球についてシングルセル遺伝子発現解析を行った。その結果、類似した遺伝子発現パターンを示すことが確認され、さらに細胞表面マーカーとして CD253(TRAIL), CD123, CD199(CCR9)の発現を特徴とすることが明らかとなった。

・腫瘍血管の動的再分布を制御する分子機構の解析

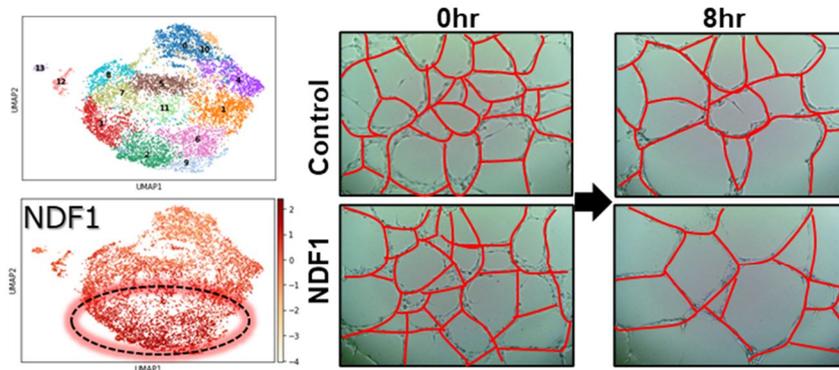


図1. NDF1による血管構造変化の誘導

腫瘍血管の動的再分布を制御する分子としてNDF1を同定した(右図)。培養血管オルガノイドをNDF1にて刺激して観察すると、血管が移動して融合していく様子が観察された(左図)。

腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球についてシングルセル遺伝子発現解析を行った結果から、VEGF 阻害剤の投与により発現上昇する分泌分子を探索した。さらに腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球における発現特異性を示すという条件から、NDF1、NDF2、NDF3 などの幾つかの候補を同定できた。これらが腫瘍血管の動的再分布に関与するかを検証するため、培養系にて管状構造を形成させた血管内皮細胞に候補分子の組み替えタンパク質を添加して経時的な観察を行ったところ、NDF1の投与によって血管構造の大きな変化が誘導されることが確認できた。この結果はNDF1が腫瘍血管の動的再分布を誘導する実行分子である可能性を強く示唆している(図1)。そこで、ゲノム編集技術を用いてNDF1遺伝子を欠損するマウスを作成した。このマウスにてLLC肺がん細胞の皮内移植によって担がんモデルを作成した。その結果、このマウスでは血管新生阻害剤による治療効果が著しく改善されるという結果が確認できた。NDF1遺伝子欠損マウスを用いて生体内イメージング解析にて血管新生阻害剤投与後の腫瘍組織を観察したところ、腫瘍血管の動的再分布が抑制されていることが確認できた。これらの結果から、血管新生と血管再分布の両方の阻害ががん治療に有効であることが示された。

・好中球の由来およびリクルートメント機構の解明

腫瘍血管の動的再分布を引き起こす好中球が、血管新生阻害に応じてどのように腫瘍血管周囲へ蓄積するかを分子機構の解析を進めた。LLC担癌モデルマウスを作成し、血管新生阻害剤血管抑制の投与後に腫瘍組織を回収してRNA-seqによる遺伝子発現解析を進めた。加えて、腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球のシングルセルRNA-seq解析結果を利用して、特異的に発現するケモカイン受容体を探索した。両解析の結果から、血管新生阻害に伴って腫瘍組織にて発現上昇するケモカインリガンドと、腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球にて発現するケモカイン受容体の組み合わせとしてCCL2系を同定した。

(2)動的血管再分布のイメージングと抑制法の検証

腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球を生体内イメージング系にて解析するため、シングルセル遺伝子発現解析の結果を基に特異的に発現する遺伝子としてMrp8を選定し、イメージングマウスを作成した。このマウスではMrp8プロモーターにてGFPとCreを発現するようにデザインしている。このイメージングマウスにて胆癌モデルを作成し、VEGF阻害剤による血管新生阻害を行った。その後に腫瘍組織を回収してフローサイトメトリー解析を行った結果、血管新生の阻害に応じて動員されてくる腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球の大半がGFP陽性であることが確認できた。このことから、このイメージングマウスは腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球の解析に適していると判断した。そこで、このマウスと血管イメージングマウス(apelin

プロモーター-tdTomato BAC Tg マウス) を掛け合わせ、腫瘍血管と腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球の両者を同時に可視化できるマウスを作成した。このマウスにて胆癌モデルを作成して生体内イメージング解析にて撮影を進めたところ、血管新生阻害 (VEGF 阻害剤) の投与に応じて GFP 陽性の好中球が出現し、その近傍で腫瘍血管の動的再分布が起きていることが確認できた (図 2)。撮影した動画を数値化して解析したところ、VEGF 阻害剤に応じて GFP 陽性の腫瘍血管の動的再分布を制御する好中球が出現し、その箇所と腫瘍血管の動的再分布に関連性があることが確認できた。

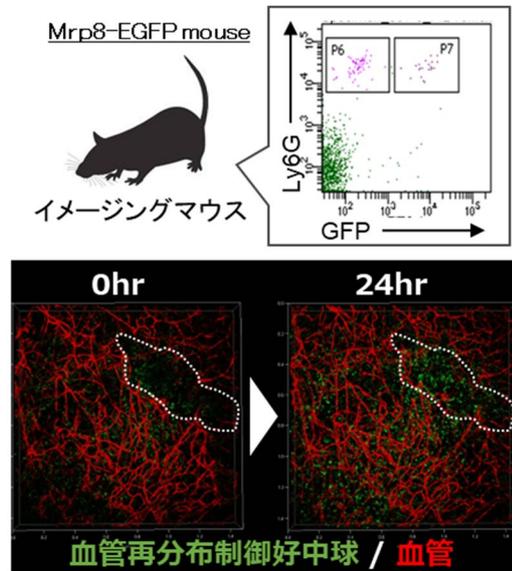


図2. 血管制御好中球のイメージング
血管の動的再分布を制御する好中球にてGFPを発現するMrp8-GFPマウスを樹立した(上図)。腫瘍組織の生体内イメージング解析にて、血管の動的再分布が起きる場所への集積が認められた(下図)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 7件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Jia Weizhen, Kong Lingyu, Kidoya Hiroyasu, Naito Hisamichi, Muramatsu Fumitaka, Hayashi Yumiko, Hsieh Han-Yun, Yamakawa Daishi, Hsu Daniel K., Liu Fu-Tong, Takakura Nobuyuki | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Indispensable role of Galectin-3 in promoting quiescence of hematopoietic stem cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 2118 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22346-2 | 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 該当する |
| 1. 著者名 Hu Liuying, Hayashi Yumiko, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Endothelial cell-derived Apelin inhibits tumor growth by altering immune cell localization | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 14047 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93619-5 | 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 Sawane Mika, Ogura Yuki, Nakamura Ayano, Otaka Hitomi, Kidoya Hiroyasu, Sato Katsujiro, Takakura Nobuyuki, Kajiya Kentaro | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 Blood vessels sense dermal stiffness via a novel mechanotransducer, APJ | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Angiogenesis | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10456-021-09821-6 | 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 Re Cecconi Andrea David, Barone Mara, Forti Mara, Lunardi Martina, Cagnotto Alfredo, Salmona Mario, Olivari Davide, Zentilin Lorena, Resovi Andrea, Persichitti Perla, Belotti Dorina, Palo Federica, Takakura Nobuyuki, Kidoya Hiroyasu, Piccirillo Rosanna | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Apelin Resistance Contributes to Muscle Loss during Cancer Cachexia in Mice | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 1814 ~ 1814 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14071814 | 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 |

| | |
|---|------------------------|
| 1. 著者名 Ichijo R., Kabata M., Kidoya H., Muramatsu F., Ishibashi R., Abe K., Tsutsui K., Kubo H., Iizuka Y., Kitano S., Miyachi H., Kubota Y., Fujiwara H., Sada A., Yamamoto T., Toyoshima F. | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Vasculature-driven stem cell population coordinates tissue scaling in dynamic organs | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Science Advances | 6. 最初と最後の頁 eabd2575 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd2575 | 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 Tsukada Yohei, Muramatsu Fumitaka, Hayashi Yumiko, Inagaki Chiaki, Su Hang, Iba Tomohiro, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 An in vivo model allowing continuous observation of human vascular formation in the same animal over time | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 745 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80497-6 | 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 Muramatsu Masashi, Nakagawa Suguru, Osawa Tsuyoshi, Toyono Tetsuya, Uemura Akiyoshi, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki, Usui Tomohiko, Ryeom Sandra, Minami Takashi | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Loss of Down Syndrome Critical Region-1 Mediated-Hypercholesterolemia Accelerates Corneal Opacity Via Pathological Neovessel Formation | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology | 6. 最初と最後の頁 2425 ~ 2439 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.315003 | 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 |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Tsukamoto Kentaro, Shinzawa Naoaki, Kawai Akito, Suzuki Masahiro, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki, Yamaguchi Hisateru, Kameyama Toshiki, Inagaki Hidehito, Kurahashi Hiroki, Horiguchi Yasuhiko, Doi Yohei | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 The Bartonella autotransporter BafA activates the host VEGF pathway to drive angiogenesis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 3571 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-17391-2 | 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 Maruyama Kenta, Kidoya Hiroyasu, Takemura Naoki, Sugisawa Erika, Takeuchi Osamu, Kondo Takeshi, Eid Mohammed Mansour Abbas, Tanaka Hiroki, Martino Mikael M., Takakura Nobuyuki, Takayama Yasunori, Akira Shizuo, Vandenbon Alexis, Kumagai Yutaro | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 Zinc Finger Protein St18 Protects against Septic Death by Inhibiting VEGF-A from Macrophages | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 107906 ~ 107906 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107906 | 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 Hsieh Han Yun, Jia Weizhen, Jin Ze cheng, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki | 4. 巻 111 |
| 2. 論文標題 High expression of PSF1 promotes drug resistance and cell cycle transit in leukemia cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 2400 ~ 2412 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14452 | 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 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 Kivel? 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21件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 1件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 新規単球サブセットによる高次血管ネットワークの編成機構の解明 |
| 3. 学会等名 VBIC 第16回研究発表会 |
| 4. 発表年 2021年 ~ 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 血管内皮細胞の安定化誘導によるCOVID-19血管障害の抑制 |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 ~ 2022年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 革新的イメージング技術が解き明かす新しい血管機能 |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 ~ 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 腫瘍血管のダイナミクスを解き明かす時空間的アプローチ |
| 3. 学会等名 令和3年度 福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター「研究交流会」(招待講演) |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 白血病の病態進展に働くアンジオクラインシステムの解明 |
| 3. 学会等名 第2回血管研究会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 血管研究の新展開：アンジオクラインシステム |
| 3. 学会等名 第5回Neurovascular研究会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 楽しく意義のある学会を目指して、若手研究者にできること |
| 3. 学会等名 第127回日本解剖学会 若手研究者の会(招待講演) |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 骨髄血管のアンジオクラインファクターが統制する造血系の正常と異常 |
| 3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroyasu Kidoya |
| 2. 発表標題 Structural and functional dynamics of vascular network formation |
| 3. 学会等名 第42回日本血栓止血学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroyasu Kidoya |
| 2. 発表標題 3Identification of novel ribonuclease regulating self-renewal and quiescence of hematopoietic stem cells |
| 3. 学会等名 IVBM2020（国際学会） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 空間的生体内イメージング解析が示す真の腫瘍血管形成過程 |
| 3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 微小環境変化への適応を生み出す腫瘍血管のダイナミズム |
| 3. 学会等名 第4回 Neurovascular meeting |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 腫瘍血管形成の真実に迫るレトロスペクティブ4Dイメージング解析 |
| 3. 学会等名 大阪大学タンパク質研究所セミナー「がん研究の新機軸」(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年～2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 造血幹細胞の恒常性維持に必須となる転写ネットワーク制御機構の解明 |
| 3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会 |
| 4. 発表年 2019年～2020年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 癌微小環境遷移への適応を導く腫瘍血管のダイナミクス |
| 3. 学会等名 第8回生命科学阿波おどりシンポジウム(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年～2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 血管形成の時空間的ダイナミクスを司る新規ミエロイド系細胞群の同定 |
| 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～2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 白血病の発症に関する新規の転写ネットワーク制御機構の解明 |
| 3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2019年～2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 血管新生阻害薬への治療抵抗性を生む腫瘍血管のダイナミクス |
| 3. 学会等名 関西血管生物研究会2019（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年～2020年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 腫瘍血管を形成する新規機構「血管内皮滑走」の解析 |
| 3. 学会等名 アステラス病態代謝研究会 |
| 4. 発表年 2019年～2020年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 アンジオクラインファクターが保つ組織微小環境の調和 |
| 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 2019年～2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木戸屋 浩康 |
| 2. 発表標題 生体内イメージング解析から迫る腫瘍血管形成の未知なるダイナミクス |
| 3. 学会等名 第1回日本癌学会若手の会 |
| 4. 発表年 2019年～2020年 |

〔図書〕 計5件

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 木戸屋浩康 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 3 |
| 3. 書名 造血制御の破綻による急性骨髄性白血病の発症 | |

| | |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 木戸屋浩康、高倉 伸幸 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 科学評論社 | 5. 総ページ数 5 |
| 3. 書名 Regnase-1による造血幹細胞の増殖分化制御 | |

| | |
|-------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 木戸屋浩康 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 北隆館 | 5. 総ページ数 3 |
| 3. 書名 癌微小環境の変化を扇動するアンジオクラインファクター | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 木戸屋浩康 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版株式会社 | 5. 総ページ数 5 |
| 3. 書名 血管形成におけるApelin/Elabela-APJシグナルの役割、医学のあゆみ 270巻1号 血管新生 - 基礎と臨床 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 高岡勝吉、木戸屋浩康、大澤毅 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 北隆館 | 5. 総ページ数 4 |
| 3. 書名 哺乳類胚の休眠ダイナミクス、Precision Medicine 2019年12月号 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| <p>血管統御学研究室Webページ https://ivb.med.u-fukui.ac.jp/ 木戸屋 浩康 メンバー 大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野 高倉研 https://st.biken.osaka-u.ac.jp/member/kidoya 木戸屋 浩康(准教授) 大阪大学微生物病研究所 http://www.biken.osaka-u.ac.jp/about/tanken/interview/22</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 |
|---------|---------|