

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07674

研究課題名(和文) 腫瘍の臓器向性転移における血管の役割とその分子機構

研究課題名(英文) Role of vascular in distant metastasis of oral cancer and its molecular mechanisms

研究代表者

小林 美穂 (Kobayashi, Miho)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：50630539

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、がんの増悪化を誘導するトランスフォーミング増殖因子(TGF- β)が、がん細胞から分泌される細胞外小胞(EVs)を介して、間接的に転移を促進する可能性が見出された。TGF- β により運動・浸潤能が上昇した口腔がん細胞はより多くのEVsを分泌し、そのEVsが正常血管内皮細胞に取り込まれることで内皮間葉移行(EndoMT)による血管のバリア機能の低下が誘導されることが明らかとなった。本研究の成果により、がんの転移前に予測・予防する方法の開発への応用が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、TGF- β はがん細胞から分泌されるEVsを変化させることで、間接的に遠隔転移を促進させる可能性が示唆された。また、本研究の成果から、TGF- β がEVsを介してがん微小環境を越えた遠隔臓器の細胞にも情報を伝えて血管に変化を生じさせることができるという、TGF- β のがん悪性化因子としての新たな役割も発見された。将来、体液中に含まれるEVsを検査することや、がん細胞からのEVsの分泌やEVsによって誘導されるEndoMTを抑制することで、遠隔転移を予防・抑制する方法の開発へ応用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：I investigated the role of cancer cell-derived extracellular vesicles (EVs) in endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) of vascular endothelial cells with support of this Grant-in-Aid for Scientific Research(C). Oral cancer cells stimulated by signaling factor TGF- β released three times as many EVs as cells not exposed to TGF- β . TGF- β -stimulated cancer cell-derived EVs induced EndoMT in vascular endothelial cells and promoted vascular instability, which may facilitate metastatic progression.

研究分野：血管生物学

キーワード：細胞外小胞 内皮間葉移行 血管不安定化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

本研究課題では、臓器向性転移において血管が腫瘍細胞から受ける影響を、主に細胞外小胞焦点を当てて明らかにすることを目的として研究を進めた。申請者の所属変更により、頭頸部扁平上皮がん細胞及び頭頸部扁平上皮がんに関する多くの知見を得ることが容易になったため、実験対象を頭頸部扁平上皮がんとして、腫瘍細胞が放出する細胞外小胞と血管との関係を中心に研究を実施した。

1. 研究開始当初の背景

がんが進行するに伴い誘導される遠隔転移は、患者のQOLの低下を招くと共に根治を困難にさせ、死亡率を高める要因の1つである。がんの進行には、がん微小環境中に存在するサイトカインなどの様々な構成因子を介した、がん細胞と周辺の他の細胞との相互作用が重要な役割を担っており、これによりがん細胞は遊走・浸潤能を獲得し、転移する。口腔扁平上皮がんでは近位リンパ節転移が好発するが、肺などの遠隔転移も報告されており、その場合は極めて予後不良となる。更に、リンパ節転移を介する遠隔転移では、転移先リンパ節内においてがん細胞が血管内に侵入することも指摘されており、リンパ行性が血行性に切り替わることで遠隔転移につながると考えられている。

遠隔転移にはがん細胞の血管内侵入及び血管外遊出の過程が必要となる。これらの過程において、血管を構成する血管内皮細胞間の結合が不安定となることで、血管内皮細胞のバリア機能が低下し、血管内外のがん細胞の移動を可能にする要因となっている。更に、がん細胞が転移する前に転移先臓器の環境ががん細胞の生存に有利になるように変化して前転移ニッチが形成されることで、がん細胞が特定の臓器に転移するというseed and soil説も提唱されており、がんの転移は複雑に制御されている。

がん微小環境中に豊富に存在するトランスフォーミング増殖因子 (transforming growth factor- β : TGF- β) は、口腔がんをはじめとする多くのがんにおいて予後不良因子である。TGF- β 刺激は細胞表面上に発現する受容体に結合したのちに細胞内シグナル伝達の活性化を経て遺伝子発現の変化を誘導し、がん細胞の上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) による転移能の獲得や内皮細胞の内皮間葉移行 (endothelial-mesenchymal transition: EndoMT) によるがん関連線維芽細胞の形成ならびに脈管の不安定化を介して、転移亢進に寄与することが知られている。

一方、がん細胞をはじめとして多種類の細胞が分泌する直径100 nm程度のカプセル状の細胞外膜小胞 (細胞外小胞: extracellular vesicles) は、内包する物質を他の細胞に受け渡すことで、細胞どうしの情報伝達の役割を担う。細胞外小胞は脂質膜で覆われているため、内包する物質の状態を維持したまま遠方へ運搬することができ、サイトカイン等の液性因子よりも遠方への情報伝達が可能となる。近年、がん細胞から分泌される細胞外小胞ががん転移を促進させる機能を持つことが多く報告されており、がんの進展と密接に関連するとして注目されている。このようながん細胞由来の細胞外小胞は、がん細胞自体の増殖能や転移能獲得に寄与するだけでなく、その他の細胞にも作用することで前転移ニッチ形成に寄与し、転移亢進及び臓器向性転移の原因となる。

2. 研究の目的

転移能の高いがん細胞が細胞外小胞を多く放出することや、がん細胞由来細胞外小胞が転移に寄与することなど、がんの遠隔転移において細胞外小胞が重要な役割を果たすことは知られているが、がん細胞由来細胞外小胞が正常血管に及ぼす影響やその分子機構には不明な点が多く残されている。また、口腔がん細胞から分泌される細胞外小胞がTGF- β 依存的ながんの増悪化によりどのように変化するのか、そしてその細胞外小胞が血管にどのような影響を及ぼすのかは不明である。したがって本研究では、口腔がん細胞が分泌する細胞外小胞と正常血管との関係を血管不安定化に関連するEndoMTに注目して解析し、TGF- β による影響を明らかにすることで、口腔がんの転移におけるTGF- β や細胞外小胞の役割を理解することを目的とした。

3. 研究の方法

口腔がん細胞の転移能獲得においてTGF- β が重要な役割を果たすため、TGF- β 刺激によりEMTが誘導された口腔がん細胞と無刺激の口腔がん細胞について、それぞれから放出される細胞外小胞について比較した。

(1) 口腔がん細胞由来細胞外小胞の回収と精製

口腔がん細胞であるHSC-4細胞にTGF- β 刺激をすることでEMTを誘導したのち、無刺激のHSC-4細胞およびTGF- β 刺激HSC-4細胞からそれぞれ培養上清を回収し、超遠心法により細胞外小胞を精製した。

(2) TGF- β が口腔がん細胞由来細胞外小胞の量や特徴に及ぼす影響の検討

無刺激のHSC-4細胞由来細胞外小胞 (Control-EVs) およびTGF- β 刺激HSC-4細胞由来細胞外小胞 (TGF- β -EVs) のそれぞれについて、量と大きさをNanoSightによる粒子解析により検討し、細胞外小胞の形成などに必要な細胞外小胞に特徴的に含まれるタンパク質についてはウェスタンブロットング解析により検討した。

(3) 口腔がん細胞由来細胞外小胞が正常血管内皮細胞に及ぼす影響の検討

正常血管内皮細胞であるヒト臍帯動脈血管内皮細胞 (HUAEC) で形成した内皮シートをControl-EVsまたはTGF- β -EVsそれぞれで刺激し、EndoMTへの影響として内皮細胞マーカーや間葉系細胞マーカーの発現を定量的RT-PCR解析および細胞免疫染色により検討した。さらに血管不安定化に関しては、各細胞外小胞で刺激したHUAECの内皮シートに対して、免疫染色による形態的解析およびFITC標識デキスラン (70 kDa) の透過性解析により検討した。

4. 研究成果

(1) TGF- β 刺激は口腔がん細胞からの細胞外小胞の分泌を促進させた

TGF- β は口腔がん細胞においてEMTを誘導し、転移能獲得により悪性度を増すことでがんの進展を促進させる。がん細胞が放出する細胞外小胞は、その由来するがん細胞の悪性度により量や性質等が変化し、悪性度が高いがん細胞ほど高転移性細胞外小胞を放出することが報告されている。そこで私たちは、TGF- β によりEMTが誘導されて悪性度が増したがん細胞が放出する細

胞外小胞は、EMTが誘導される前のがん細胞から放出されるものとは変化しているのではないかと仮説を立て、それぞれの細胞外小胞に量的・質的な差があるかを検討した。まず初めに、ヒト口腔扁平上皮がん細胞株であるHSC-4細胞を用いて、無刺激またはTGF- β によりEMTを誘導した後の培養上清を超速心分離にて精製した細胞外小胞画分について、NanoSightによる粒子解析を行った。無刺激のHSC-4細胞由来細胞外小胞(Control-EVs)と比較して、TGF- β 刺激によりEMTを誘導したHSC-4細胞由来細胞外小胞(TGF- β -EVs)では、粒子数が3倍以上増加していることが明らかとなった。次に、細胞外小胞特有のタンパク質類の含有量について、各細胞外小胞画分のウェスタンブロットング解析により検討した。細胞外小胞の形成に関わる多胞体形成関連タンパク質であるAlixやTSG101及びテトラスパンニン類であるCD63は、Control-EVsと比較してTGF- β -EVsで上昇していた。

これらの結果から、TGF- β によりEMTが誘導されて悪性度が増した口腔がん細胞では細胞外小胞分泌量が増加していることが明らかとなり、分泌された細胞外小胞の性質も変化していると示唆された。

(2) TGF- β 刺激口腔がん細胞由来細胞外小胞は内皮細胞のEndoMTを誘導した

口腔がん細胞由来細胞外小胞がヒト臍帯動脈血管内皮細胞であるHUAECに及ぼす影響について、内皮不安定化と関連するEndoMTに注目して検討した。定量的RT-PCR解析により、Control-EVs及びTGF- β -EVsの投与は、HUAECにおいてEndoMT誘導転写因子であるSnailの発現上昇を誘導したが、Control-EVsとTGF- β -EVsとの間で有意な差は見られなかった。そして内皮細胞マーカー遺伝子であるvascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2)ならびに内皮の性質維持に働くfibroblast growth factor-2 (FGF2)の発現は、細胞外小胞の投与により低下したが、Control-EVsとTGF- β -EVsとの間で有意な差は見られなかった。一方、間葉系細胞マーカー遺伝子である α -smooth muscle actin (α SMA)ならびにmatrix metalloproteinase-2 (MMP2)については、Control-EVsと比較してTGF- β -EVsの方が有意に発現を上昇させた。

次に、EndoMTや実際の細胞形態に及ぼす影響について、HUAECで形成された内皮シートを用いた免疫染色解析を行った。Control-EVs及びTGF- β -EVsの投与により、内皮シートにおいて間葉系細胞マーカーであるsmooth muscle protein 22- α (SM22 α)陽性細胞数が増加しており、それはControl-EVsと比較してTGF- β -EVsにおいて顕著であった。これらの結果から、口腔がん細胞由来細胞外小胞は血管内皮細胞のEndoMTを誘導し、それはTGF- β によりEMTが誘導されて悪性度が増した口腔がん細胞由来細胞外小胞の方がより強く誘導する傾向にあることが明らかとなった。

(3) TGF- β 刺激口腔がん細胞由来細胞外小胞は内皮の不安定化を誘導した

脈管は内皮細胞どうしが細胞間接着を形成することで安定化してバリア機能が維持されているが、細胞間接着が崩壊すると不安定化して透過性が亢進することが知られている。コントロールとしたPBS処理のHUAECの内皮シートでは細胞間接着部位にVE-cadherinが集積し、細胞間接着の完成により隙間がほとんど無いのに対して、Control-EVs及びTGF- β -EVsの投与により出現したSM22 α 陽性細胞の周囲においては、細胞間接着部位からのVE-cadherinの集積が減少すると共に、内皮細胞間に隙間(ギャップ領域)が観察された。これらの結果から、EVs誘導性EndoMTが内皮シートの不安定化につながると予想された。そこで、内皮シートに形成されたギャップ領域の面積を定量した結果、口腔がん細胞由来細胞外小胞による内皮シートのギャップ領域形成は、Control-EVsに比べてTGF- β -EVsの方が著しく誘導されていることが分かった。次に、このギャップ領域形成が実際に血管透過性の亢進につながるかどうかを評価するために、FITC標識デ

キストランを用いた内皮シートの透過性解析を行った。ギャップ領域形成の結果と対応するように、口腔がん細胞由来細胞外小胞は内皮シートを透過するFITC標識デキストランの量を増加させており、Control-EVsに比べてTGF- β -EVsの方がより強く誘導する能力があることが明らかとなった。したがって、口腔がん細胞由来細胞外小胞は、細胞間接着の崩壊による内皮の不安定化を通して内皮バリア機能の低下による透過性の亢進を誘導すると考えられた。

以上から、TGF- β 刺激に応答してEMTが誘導され増悪化した口腔がん細胞が、内皮細胞を標的とする細胞外小胞の分泌量を増加させると共に、その細胞外小胞が内皮バリア機能の低下を招くEndoMTを誘導することで、内皮の不安定化を引き起こす可能性があることが明らかとなった。転移は口腔がん患者の予後不良の主な原因となっており、原発部位からの口腔がん細胞の移動経路はリンパ行性や血行性のどちらも生じるが、遠隔転移においては血行性が重要な役割を果たしている¹⁶⁾。血行性転移やリンパ行性転移にはがん細胞の脈管内侵入と脈管外遊出が必要であるため、脈管を構成する内皮のバリア機能の低下につながる内皮細胞間の細胞間接着の崩壊は、がん細胞の脈管内侵入と脈管外遊出を促進する。これまでに、転移性乳がん細胞由来細胞外小胞が血管バリア機能の低下を介して遠隔転移に寄与することや、内皮細胞に作用することで前転移ニッチの形成に関わることが指摘されていたが、その分子機構については不明な点が多く残されていた。今回私たちは、TGF- β により増悪化した口腔がん細胞由来細胞外小胞がEndoMTにより有意に内皮不安定化を誘導していることを示した。これは、がん微小環境内に存在するTGF- β が、口腔がん細胞から分泌される細胞外小胞を変化させることで、間接的に転移を促進させる可能性を示唆している。TGF- β をはじめとするがん微小環境内に存在するサイトカイン等の液性因子は、がん微小環境を越えた遠隔地で機能を発揮することは困難である。しかし、細胞外小胞はその特性として情報伝達物質を脂質膜で保護しているため、遠隔地へも情報を伝達することが可能である。したがって、TGF- β は細胞外小胞を介してがん微小環境を越えた遠隔臓器の細胞にも情報を伝達し、血管に変化を生じさせる前転移ニッチ形成をとおしてがん転移に貢献することができるという、TGF- β ががん悪性化因子として新たな役割を持つ可能性も示唆された。今回明らかにした知見をもとに、今後はTGF- β 刺激を受けた口腔がん細胞が放出する細胞外小胞に何が特徴的に含まれるようになるのか、そして何が原因で今回見られたような差が生まれたのかなど、詳細な分子機構を明らかにすることで、新たな治療戦略への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kobayashi Miho, Fujiwara Kashio, Takahashi Kazuki, Yoshioka Yusuke, Ochiya Takahiro, Podyma-Inoue Katarzyna A., Watabe Tetsuro	4. 巻 42
2. 論文標題 Transforming growth factor- α -induced secretion of extracellular vesicles from oral cancer cells evokes endothelial barrier instability via endothelial-mesenchymal transition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41232-022-00225-7	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 Kobayashi Miho, Fujiwara Kashio, Takahashi Kazuki, Yoshioka Yusuke, Ochiya Takahiro, Podyma-Inoue Katarzyna A., Watabe Tetsuro	4. 巻 42
2. 論文標題 Transforming growth factor- α -induced secretion of extracellular vesicles from oral cancer cells evokes endothelial barrier instability via endothelial-mesenchymal transition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41232-022-00225-7	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 小林 美穂、藤原 花汐、高橋 和樹、吉岡 祐亮、落谷 孝広、井上 カタジナアンナ、渡部 徹郎	4. 巻 46
2. 論文標題 口腔がん細胞由来エクソソームによる内皮不安定化機構	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 リンパ学	6. 最初と最後の頁 7-12
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 Kobayashi Miho, Wakabayashi Ikumi, Suzuki Yasuhiro, Fujiwara Kashio, Nakayama Masanori, Watabe Tetsuro, Sato Yasufumi	4. 巻 24
2. 論文標題 Tubulin carboxypeptidase activity of vasohibin-1 inhibits angiogenesis by interfering with endocytosis and trafficking of pro-angiogenic factor receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angiogenesis	6. 最初と最後の頁 159 ~ 176
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10456-020-09754-6	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 該当する

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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 小林 美穂
2. 発表標題 口腔がん細胞が放出する細胞外小胞を介した血管不安定化の分子機構
3. 学会等名 第96回 日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林 美穂
2. 発表標題 口腔扁平上皮がん細胞由来細胞外小胞による血管不安定化の分子機構
3. 学会等名 第10回 日本細胞外小胞学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林 美穂, 藤原 花汐, 高橋 和樹, 吉岡 祐亮, 落谷 孝広, 渡部 徹郎
2. 発表標題 口腔扁平上皮がん細胞由来細胞外小胞による血管不安定化機構
3. 学会等名 第87回 口腔病学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林 美穂
2. 発表標題 口腔がん細胞が放出するエクソソームによる血管不安定化機構
3. 学会等名 第7回 血管生物医学会 若手研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林 美穂、藤原 花汐、井上 カタジナアンナ、渡部 徹郎
2. 発表標題 口腔扁平上皮がん細胞が放出するエクソソームによる血管不安定化機構
3. 学会等名 第29回日本血管生物医学会学術集会 (CVMW2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原 花汐, 小林 美穂, 井上 カタジナアンナ, 渡部 徹郎
2. 発表標題 口腔扁平上皮がん細胞が放出するエクソソームによるがん悪性化誘導機構
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 (MBSJ2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林 美穂、若林 育海、藤原 花汐、鈴木 康弘、中山 雅敬、佐藤 靖史、渡部 徹郎
2. 発表標題 Vasohibin-1が誘導する微小管の翻訳後修飾を介した受容体エンドサイトーシス阻害と新規脈管新生抑制機構
3. 学会等名 第45回日本リンパ学会総会 (JSL2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miho Kobayashi、Kashio Fujiwara、Ikumi Wakabayashi、Yasuhiro Suzuki、Masanori Nakayama、Yasufumi Sato、Tetsuro Watabe
2. 発表標題 Novel anti-angiogenic mechanism of VASH1 through the modification of microtubules
3. 学会等名 CVMW2020心血管代謝週間（第28回日本血管生物医学学会学術集会）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林 美穂、若林 育海、鈴木 康弘、藤原 花汐、中山 雅敬、佐藤 靖史、渡部 徹郎
2. 発表標題 Vasohibin-1による微小管の翻訳後修飾を介したシグナル伝達の調節機構
3. 学会等名 第85回 口腔病学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miho KOBAYASHI、Ikumi Wakabayashi、Yasuhiro Suzuki、Kashio Fujiwara、Masanori Nakayama、Yasufumi Sato、Tetsuro Watabe
2. 発表標題 Vasohibin-1 induced post-translational modification of microtubules mediates VEGF-signaling in angiogenesis
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（MBSJ2020）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miho Kobayashi
2. 発表標題 - Novel inhibition mechanism of signaling - Anti-angiogenic mechanism by vasohibin-1
3. 学会等名 第6回 日本血管生物学会若手研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若林 育海、吉松 康裕、紀室 志織、高橋 直也、高橋 和樹、伊東 史子、小林 美穂、井上 カタジナアンナ、宮園 浩平、渡部 徹郎.
2. 発表標題 TNF- はTGF- シグナルの増強を介してTGF- によって 誘導される血管の内皮間葉移行を促進する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miho Kobayashi、Ikumi Wakabayashi、Kashio Fujiwara、Yasuhiro Suzuki、Masanori Nakayama、Yasufumi Sato、Tetsuro Watabe
2. 発表標題 Vasohibin-1 Inhibits Angiogenesis via the Increase of Detyrosinated α -Tubulin
3. 学会等名 The 21st International Vascular Biology Meeting (IVBM2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林美穂、若林育海、鈴木康弘、中山雅敬、渡部徹郎、佐藤靖史
2. 発表標題 Vasohibin-1による血管新生抑制の分子機構
3. 学会等名 第27回 日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林美穂、若林育海、鈴木康弘、渡部徹郎、佐藤靖史
2. 発表標題 Vasohibin-1による微小管の翻訳後修飾を介したVEGFシグナル伝達調節
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林美穂、若林育海、鈴木康弘、中山雅敬、渡部徹郎、佐藤靖史
2. 発表標題 血管・リンパ管形成調節因子バソヒビン-1による血管新生抑制の分子機構
3. 学会等名 第1回 New Lymphology Research Conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林美穂、鈴木康弘、中山雅敬、佐藤靖史
2. 発表標題 Vasohibin-1による微小管の翻訳後修飾を介した機能とその役割
3. 学会等名 血管生物学研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林美穂、鈴木康弘、中山雅敬、佐藤靖史
2. 発表標題 Vasohibin-1 による微小管の翻訳後修飾とその機能
3. 学会等名 第14回 Vasohibin研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林美穂、鈴木康弘、佐藤靖史
2. 発表標題 血管新生ネガティブフィードバック因子：Vasohibin-1による微小管の翻訳後修飾を介した血管新生抑制機構
3. 学会等名 第48回 日本心脈管作動物質学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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