

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10107

研究課題名(和文) がんと腫瘍血管の相互作用による新たな転移促進機構の解明とその制御

研究課題名(英文) Novel metastasis-promoting mechanisms through the interaction between cancer cells and tumor blood vessels

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) 3,300,000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-血管内皮細胞形成に着目し、がん転移促進への関与を検討した。In vitroで細胞塊を形成し、がん細胞の生存能や浸潤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。血管内皮細胞との細胞塊形成ががんの性質に及ぼす影響を網羅的に解析し、がん細胞で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見出した。

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たものであり、それらを用いた新たな転移診断、治療法の開発が目的である。本研究により、血管内皮細胞の性質ががんの性質を変化させることが明らかになり、それにより発現が亢進する遺伝子や活性化するパスウェイを見出した。今後それらの臨床的意義を明らかにし、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がれることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have previously reported that endothelial cells constituting tumor blood vessels are involved in the promotion of cancer metastasis. In this study, we focused on cancer cell-vascular endothelial cell formation and investigated its involvement in cancer metastasis. We found that endothelial cells are involved in the viability or invasive ability of cancer cells. We comprehensively analyzed the effects of cell cluster formation with endothelial cells on cancer properties, and found genes and pathways that are up-regulated or activated in cancer cells.

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

1. 研究開始当初の背景

腫瘍血管はがんへの栄養・酸素の供給や、転移の関門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(腫瘍血管内皮細胞)が、正常組織の血管内皮細胞(正常血管内皮細胞)と比較して染色体不安定性や薬剤耐性を示すこと、サイトカイン等の発現が亢進していることなど、様々な違いがあることを見出している 1)。また、がんの悪性度が異なると、そのがん由来の腫瘍血管内皮にも血管新生能やサイトカイン発現量などに違いがあり、ひとくちに腫瘍血管内皮細胞といっても多様性があることを見出している 2)。さらに、高転移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報告した 3)。したがって、腫瘍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、積極的にがんの転移など、悪性化に影響を与えることが示唆され、転移の新たな機序を世界で初めて明らかにした。

腫瘍血管を裏打ちする腫瘍血管内皮細胞は、正常血管内皮に比べて血管内皮細胞同士の結合が疎であり、ペリサイトや基底膜との結合力が弱いことから、容易に剥がれ落ちて血液中を循環することが知られている(循環腫瘍血管内皮細胞)。循環腫瘍血管内皮細胞の役割については未だ不明である。一方で、血管内に侵入したがん細胞は、時にごん細胞同士やその他の間質細胞、血小板などと細胞塊を形成している様子が組織像で観察されている 4)。しかし、これらの間質細胞が血行性転移の過程において、どのような役割を果たしているかについてはいまだ不明な点が多い。担癌患者の血液中において、原発巣から剥がれ落ちたがん細胞が検出される(循環腫瘍細胞)が、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。原発巣から循環血流内へと侵入したがん細胞は、足場の無い状態で循環血流に曝されるが、がん細胞が転移先臓器に辿り着くには、アノイキス(足場がないことによる細胞死)や血流によるシェアストレスに耐えなければならない。血管内皮細胞はその解剖学的位置から、常に循環血液によるシェアストレスにさらされており、その耐性は高い。われわれはこれまで、腫瘍血管内皮細胞が様々な接着分子や **Angiocrine factor** と呼ばれるサイトカイン等を高く発現することを見出していることから、腫瘍血管内皮細胞が接着因子の発現を介してがん細胞と細胞塊を形成し、**Angiocrine factor** などにより循環血流内におけるがん細胞の生存や転移先臓器への接着を促進して、転移をほう助しているのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、腫瘍血管内皮細胞ががん細胞と細胞塊を形成することで、血管内侵入したがん細胞の転移形成を促進していると仮説を立て、担癌患者の血液中におけるがん細胞と血管内皮細胞の細胞塊の存在を明らかにするとともに、それらと予後との関連など臨床的意義について分子機構とともに解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) がん—腫瘍血管内皮細胞塊の検出と臨床的意義の解明

腎癌初期症例の手術摘出組織標本を用いて、H-E 染色ならびに組織免疫染色を行った。

(2) がん—腫瘍血管内皮細胞塊形成によるがん悪性化の検討

がん—腫瘍血管内皮細胞塊の形成ががんの悪性化に与える影響について、*in vitro* および *in vivo* で検討した。

(3) がん—腫瘍血管内皮細胞塊によるがん悪性化に関わる分子の網羅的解析

がん細胞と血管内皮細胞を共培養して細胞塊を形成後、コラゲナーゼを用いて細胞塊をばらばらにし、セルソーターを用いてがん細胞と血管内皮細胞をそれぞれソーティングした。トランスクリプトーム解析を行い、がん—腫瘍血管内皮細胞塊ががん悪性化に関わる分子機構について検討した。

(4) 標的分子の機能的解析と診断・治療への応用

項目 3 で絞り込んだ分子の機能について、siRNA を用いて発現抑制後に *in vitro* で評価した。

4. 研究成果

(1) がん—腫瘍血管内皮細胞塊の検出と臨床的意義の解明

血管内皮マーカーCD34 で可視化される血管腔内に、血管内皮細胞で囲まれるがん細胞塊が存在する症例が複数みられた。これらのがん—腫瘍血管内皮細胞塊ががん患者の予後に与える影響を解析するため、がん—腫瘍血管内皮細胞塊の存在と無増悪生存期間との関連を解析した。がん—腫瘍血管内皮細胞塊が存在する症例では無増悪生存期間が短く、再発転移率が高いことが示された。

(2) がん—腫瘍血管内皮細胞塊形成によるがん悪性化の検討

非接着カルチャープレート上でがん細胞と腫瘍血管内皮細胞を共培養し、がん—腫瘍血管内皮細胞塊を作製した。比較対象として、がん細胞単独培養で作製したがん細胞塊、がん細胞と正常血管内皮細胞を共培養して作製したがん—正常血管内皮細胞塊を用いた。がん—腫瘍血管内皮細胞塊形成により、がん細胞の増殖能、血管内皮細胞層への接着能に3群間で違いは見られなかったが、浸潤能は亢進した。さらに、それぞれの細胞塊をマウス尾静脈から注射し、転移能を *in vivo* イメージング装置で評価したところ、がん—腫瘍血管内皮細胞塊は他の2群よりも転移形成能が高いことが示された。

(3) がん—腫瘍血管内皮細胞塊によるがん悪性化に関わる分子の網羅的解析

血管内皮細胞が発現する分子、ならびにそれらと細胞塊を形成することで影響を受けるがん細胞が発現する分子や活性化するパスウェイを IPA (オミックス解析などのデータをもとにして生物学的な機能の解釈やパスウェイ解析を行うことができるソフトウェア) を用いて絞り込んだ。

(4) 標的分子の機能的解析と診断・治療への応用

分子の発現抑制によりがん—腫瘍血管内皮細胞塊の浸潤能が低下した。これらの腎癌組織における発現と予後との関連についてさらに検討する予定である。

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 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Morimoto M, Maishi N, Tsumita T, Alam MT, Kikuchi H, Hida Y, Yoshioka Y, Ochiya T, Annan DA, Takeda R, Kitagawa Y, Hida K	4. 巻 13
2. 論文標題 miR-1246 in tumor extracellular vesicles promotes metastasis via increased tumor cell adhesion and endothelial cell barrier destruction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front. Oncol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fonc.2023.973871/	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 Sato M, Maishi N, Hida Y, Yanagawa-Matsuda A, Alam MT, Sakakibara-Konishi J, Nam JM, Onodera Y, Konno S, Hida K	4. 巻 -
2. 論文標題 Angiogenic inhibitor pre-administration improves the therapeutic effects of immunotherapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Med	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.5696	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 Nurina Febriyanti Ayuningtyas, Chanbora Chea, Toshinori Ando, Karina Erda Saninggar, Keiji Tanimoto, Toshihiro Inubushi, Nako Maishi, Kyoko Hida, Masanobu Shindo, Mutsumi Miyauchi *, Takashi Takata	4. 巻 15(1)
2. 論文標題 Bovine lactoferrin suppresses tumor angiogenesis through NF- B pathway inhibition by binding to TRAF6	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics15010165	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 Furumido J, Maishi N, Yanagawa-Matsuda A, Kikuchi H, Matsumoto R, Osawa T, Abe T, Matsuno Y, Shinohara N, Hida Y, Hida K*	4. 巻 30(2)
2. 論文標題 Stroma Biglycan Expression can be a Prognostic Factor in Prostate Cancers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Urol	6. 最初と最後の頁 147-152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.15080	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 Takeda R, Sawa H, Sasaki M, Orba Y, Maishi N, Tsumita T, Ushijima N, Hida Y, Sano H, Kitagawa Y & Hida K*	4. 巻 -
2. 論文標題 Antiviral effect of cetylpyridinium chloride in mouthwash on SARS-CoV-2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-18367-6	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 Yu L, Maishi N, Akahori E, Hasebe A, Takeda R, Yanagawa-Matsuda A, Hida Y, Nam Jin-Min, Onodera Y, Kitagawa Y, Hida K*	4. 巻 113
2. 論文標題 The oral bacterium Streptococcus mutans promotes tumor metastasis by inducing vascular inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3980-3994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15538	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 Tsumita T, Maishi N, Annan DA, Alam MT, Matsuda A, Onodera Y, Nam JM, Hida Y, Hida K	4. 巻 151(6)
2. 論文標題 The oxidized-LDL/LOX-1 axis in tumor endothelial cells enhances metastasis by recruiting neutrophils and cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int. J. Cancer	6. 最初と最後の頁 944-956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.34134	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 Maishi N, Sakurai Y, Hatakeyama H, Umeyama Y, Nakamura T, Endo R, Alam MT, Li C, Annan DA, Kikuchi H, Morimoto H, Morimoto M, Akiyama K, Ohga N, Hida Y, Harashima H, *Hida K	4. 巻 113(5)
2. 論文標題 Novel antiangiogenic therapy targeting biglycan using tumor endothelial cell-specific liposomal siRNA delivery system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1855-1867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15323	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 Nishiyama K, Takahashi K, Fukuyama M, Kasuya M, Imai A, Usukura T, Maishi N, Maeki M, Ishida A, Tani H, Hida K, Shigemura K, Hibara A, Tokeshi M	4. 巻 190
2. 論文標題 Facile and rapid detection of SARS-CoV-2 antibody based on a noncompetitive fluorescence polarization immunoassay in human serum samples	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biosens. Bioelectron.	6. 最初と最後の頁 113414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2021.113414.	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 Torii C, Maishi N, Kawamoto T, Morimoto M, Akiyama K, Yoshioka Y, Minami T, Tsumita T, Alam MT, Ochiya T, Hida Y, *Hida K	4. 巻 11
2. 論文標題 miRNA-1246 in extracellular vesicles secreted from metastatic tumor induces drug resistance in tumor endothelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92879-5	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 Li C, Maishi N, Annan DA, Young MF, Morimoto H, Morimoto M, Nam JM, Hida Y, *Hida K	4. 巻 23
2. 論文標題 Inhibition of stromal biglycan promotes normalization of the tumor microenvironment and enhances chemotherapeutic efficacy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Breast Cancer Research	6. 最初と最後の頁 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13058-021-01423-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 Yanagiya M, Dawood RIH, Maishi N, Hida Y, Torii C, Annan DA, Kikuchi H, Yanagawa Matsuda A, Kitamura T, Tei K, Shindoh M, Tanaka S, Kitagawa Y, *Hida K	4. 巻 71
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 383-391
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 H, Hida Y, Maishi N, Nishihara H, Hatanaka Y, Li C, Matsuno Y, Nakamura T, Hirano S, *Hida K	4. 巻 12(9)
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 1347-1357
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26件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Maishi N, Hida K
2. 発表標題 Promotion of tumor metastasis by tumor endothelial cells
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 間石奈湖
2. 発表標題 がんおよび感染症における血管病態の解明
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会 日本学術会議シンポジウム (市民公開) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 間石奈湖, 樋田京子
2. 発表標題 The role of tumor endothelial cells in tumor progression
3. 学会等名 The 10th SaSSOH 2022 (Sapporo Summer Symposium for One Health) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 間石奈湖, 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍微小環境における腫瘍血管の異常性とがん悪性化
3. 学会等名 第60回日本口腔科学会北日本地方部会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 間石奈湖, 鳥居ちさほ, 森本真弘, 松田 彩, 樋田京子
2. 発表標題 高転移性腫瘍由来細胞外小胞による血管内皮細胞の異常性獲得とがん悪性化
3. 学会等名 第9回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 間石奈湖, 武田 遼, 松田 彩, 樋田京子
2. 発表標題 腫瘍細胞と腫瘍血管内皮細胞のCell cluster形成による転移促進
3. 学会等名 第33回日本臨床口腔病理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 間石 奈湖, 菊地 央, 梅山 悠伊, 古御堂 純, 佐藤 峰嘉, 武田 遼, Jia Zi, 篠原 信雄, 樋田 泰浩, 樋田 京子
2. 発表標題 がん細胞 - 血管内皮細胞Cluster形成によるがん悪性化促進
3. 学会等名 第31回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2022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, Jia Zi, 篠原信雄, 樋田泰浩, 樋田京子
2. 発表標題 がん細胞 - 腫瘍血管内皮細胞クラスター形成によるがん転移促進
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 積田卓也, 武田遼, 澤 洋文, 佐々木 道仁, 間石奈湖, 樋田泰浩, 佐藤 彰彦, 鳥羽 晋輔, 上村 健太郎, 田中宏典, 樋田京子
2. 発表標題 マウス感染モデルを用いたCOVID-19重症化における血管病態の解析
3. 学会等名 第29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 積田卓也, 間石奈湖, 松田 彩, 樋田泰浩, 樋田京子
2. 発表標題 酸化LDL受容体LOX-1シグナルを介した腫瘍血管内皮細胞による好中球遊走促進とがん転移誘導
3. 学会等名 第29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, 新山 宗, 松田 彩, 大廣洋一, 上田倫弘, 樋田京子
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における高内皮細静脈の役割
3. 学会等名 第29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 竹川英輝, 間石奈湖, 松田 彩, 積田卓也, Alam MT, 樋田泰浩, 北川善政, 樋田京子
2. 発表標題 Biglycanを標的とした新規血管新生阻害剤候補薬の検討
3. 学会等名 第29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 武田 遼, 間石 奈湖, 樋田 京子
2. 発表標題 洗口液中殺菌成分セチルピリジニウム塩化物水和物のSARS-CoV-2に対する効果
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤峰嘉, 間石奈湖, 樋田泰浩, 松田 彩, 今野 哲, 樋田京子
2. 発表標題 Angiogenic inhibitor administration prior to immunotherapy improves the therapeutic effects
3. 学会等名 第80回日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Maishi N, Umeyama Y, Kikuchi H, Furumido J, Sato M, Takeda R, Shinohara N, Hida Y, Hida K
2. 発表標題 Promotion of tumor metastasis by forming tumor cell clusters with tumor endothelial cells
3. 学会等名 第80回日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹川英輝, 間石奈湖, 松田 彩, 樋田泰浩, 樋田京子
2. 発表標題 A Novel Angiogenesis Inhibitor Candidate that Targets tumor endothelial marker, Biglycan
3. 学会等名 第80回日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 積田卓也, 間石奈湖, 松田 彩, 樋田泰浩, 樋田京子
2. 発表標題 Tumor endothelial cells induce metastasis by neutrophil recruitment into tumor via LOX-1/Oxidized LDL axis
3. 学会等名 第80回日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Li C, Maishi N, Hida Y, Hida K
2. 発表標題 Inhibition of stromal biglycan promotes normalization of the tumor microenvironment and enhances chemotherapeutic efficacy
3. 学会等名 第30回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田 彩, 新山 宗, 間石奈湖, 上田倫弘, 樋田京子
2. 発表標題 口腔癌における高内皮細静脈の役割の検討
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nako Maishi
2. 発表標題 The role of tumor endothelial cells in tumor progression
3. 学会等名 Understanding of Novel Biological Phenomena in Cancer and Immunology Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 間石奈湖, 樋田京子
2. 発表標題 がんにおける血管の役割とがんの悪性化
3. 学会等名 第66回 日本口腔外科学会総会・学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 間石奈湖, 樋田京子
2. 発表標題 がんの悪性化における腫瘍血管の役割
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 間石奈湖
2. 発表標題 Tumour endothelial cells in high metastatic tumours promote metastasis via epigenetic dysregulation of biglycan
3. 学会等名 第32回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 間石奈湖
2. 発表標題 腫瘍血管内皮細胞とがんの悪性化
3. 学会等名 第121回北海道癌談話会春季シンポジウム「がん微小環境の基礎と臨床」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsumita T, Maishi N, Matsuda A, Hida Y, Hida K
2. 発表標題 Tumor endothelial cells induce metastasis by neutrophil recruitment into tumor via LOX-1/Oxidized LDL axis
3. 学会等名 The 39th Sapporo International Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sato M, Maishi N, Hida Y, Matsuda A, Sakakibara-Konishi J, Konno S, Hida K
2. 発表標題 Angiogenic inhibitor administration prior to immunotherapy improves the therapeutic effects
3. 学会等名 The 39th Sapporo International Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hida K, Maishi N, Takeda R, Hida Y	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Exon Publications	5. 総ページ数 198
3. 書名 Metastasis	

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院歯学研究院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/>
 北海道大学大学院歯学研究院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	篠原 信雄 (Shinohara Nobuo) (90250422)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	大廣 洋一 (Ohiro Yoichi) (40301915)	北海道大学・歯学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	松田 彩 (Matsuda Aya) (60514312)	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
---------	---------