

研究助成 2020 –がん領域–
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	福井大学 学術研究院 医学系部門 血管統御学分野
氏 名	木戸屋 浩康
研 究 テーマ	骨髄微小環境の異常が惹起する白血病における負のスパイラル

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 （図表、写真などの貼付を含む）

本研究では、白血病の進展における骨髄微小環境に着目し、特に固形がんの治療においては一般的な治療標的となっている腫瘍血管の解析を進めることで、革新的な白血病の治療方法の開発を目指して研究を行った。

白血病には抗がん剤が有効であるが、治療後の患者の約半数が5年以内に再発するとされており、その場合は抗がん剤の効果が減弱して治療が困難となる。そのため、白血病の治療においては寛解後の再発をいかに抑制するか、または再発後の治療法をいかに開発するかが今後の課題と考えられる。**本研究において白血病の新たな治療標的として注目したのは、骨髄組織中の血管である。**近年の研究から、血管は栄養路などのパイプとしての役割に加えて、**アンジオクラインファクターと呼ばれる分子群を産生することで、組織幹細胞の維持や組織形成などに関与することが明らかになっている**(Mendelson A. *Nat Med.* 2014)。申請者は白血病の進展にもアンジオクラインファクターが関与するのではと考えて研究を進め、白血病モデルマウスを用いた解析を進めた。その結果、**白血病では骨髄血管が異常化しており、この血管ではアンジオクラインファクターの発現パターンが変化することを見出した**(Kidoya H, et al. *Nature Commun.* 2019)。この発見は、**白血病細胞が骨髄血管の異常化を導き、異常化した血管から産生される分子(アンジオクラインファクター)が白血病の進展・再発に働くという「負のスパイラル」が存在することを示唆している。**

この仮説に基づき、白血病骨髄血管の異常化を誘導する機構や内皮細胞から産生されるアンジオクラインファクターの探索を進めた。白血病モデルマウスの骨髄から血管内皮細胞を回収して RNA-seq 解析を行い、インフォマティクス解析を進めた。さらに、遺伝子発現解析や免疫染色を行うことで、**白血病の骨髄血管内細胞が産生するアンジオクラインファクターとして2つの候補分子(分子 X と分子 Y)を同定した**(特許出願を予定しているため名称は非公開とする)。これらのアンジオクラインファクターの白血病進展への影響を検討するため flox マウスを作成し、血管内皮細胞にて特異的に遺伝子を欠損するマウスを作成した。このアンジオクラインファクター欠損マウスにて白血病を誘導したところ、白血細胞の異常増殖が抑制され脾腫やリンパ節肥大などの白血病の進展が軽減され、生存期間が延長することも確認できた(Kidoya H, et al. Manuscript in preparation)。

さらに、**白血病骨髄血管の異常化の誘導機構については、VEGF シグナルに注目して解析と検証を進めた。**血管内皮細胞にて VEGF2 型受容体によるシグナルを欠損させた場合では、白血病の進展や骨髄血管の異常化の抑制が確認できた。また、白血病骨髄における VEGF の産生源を同定し、この細胞にて VEGF を欠損するマウスでは白血病の進展が抑制されることを明らかにした。

これらの結果から、**アンジオクラインファクターである分子 X と分子 Y や、VEGF シグナルによる骨髄血管の異常化が白血病の治療標的となりうることを示された。**今後は治療薬の開発に向けてさらなる分子機構の解析と Clinical Relevancy の獲得へと進めていきたい。

研究助成 2020 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	福井大学 学術研究院 医学系部門 血管統御学分野
氏	名	木戸屋 浩康

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Morita M, Yoneda A, Tokunoh N, Masaki T, Shirakura K, Kinoshita M, Hashimoto R, Shigesada N, Takahashi J, Tachibana M, Tanaka S, Obana M, Hino N, Ikawa M, Tsujikawa K, Ono C, Matsuura Y, Kido H, Takakura N, Kubota Y, Doi T, Takayama K, Yoshioka Y, Fujio Y, Okada Y. Upregulation of Robo4 expression by SMAD signaling suppresses vascular permeability and mortality in endotoxemia and COVID-19 models. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 120(3):e2213317120. 2023. 査読有
2	Re Cecconi AD, Barone M, Forti M, Lunardi M, Cagnotto A, Salmona M, Olivari D, Zentilin L, Resovi A, Persichitti P, Belotti D, Palo F, Takakura N, Kido H, Piccirillo R. Apelin Resistance Contributes to Muscle Loss during Cancer Cachexia in Mice. <i>Cancers (Basel)</i> . 14(7):1814. 2022. 査読有
3	Sawane M, Ogura Y, Nakamura A, Otaka H, Kido H, Sato K, Takakura N, Kajiya K. Blood vessels sense dermal stiffness via a novel mechanotransducer, APJ. <i>Angiogenesis</i> . 25(2):151-154. 2022. 査読有
4	Hu L, Hayashi Y, Kido H, Takakura N. Endothelial cell-derived Apelin inhibits tumor growth by altering immune cell localization. <i>Sci Rep</i> . 11(1):14047. 2021. 査読有
5	Jia W, Kong L, Kido H, Naito H, Muramatsu F, Hayashi Y, Hsieh HY, Yamakawa D, Hsu DK, Liu FT, Takakura N. Indispensable role of Galectin-3 in promoting quiescence of hematopoietic stem cells. <i>Nat Commun</i> . 12(1):2118. 2021. 査読有
6	Ichijo R, Kabata M, Kido 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. Vasculature-driven stem cell population coordinates tissue scaling in dynamic organs. <i>Sci Adv</i> . 7(7):eabd2575. 2021. 査読有
7	Tsukada Y, Muramatsu F, Hayashi Y, Inagaki C, Su H, Iba T, Kido H, Takakura N. An in vivo model allowing continuous observation of human vascular formation in the same animal over time. <i>Sci Rep</i> . 11(1):745. 2021. 査読有
8	Muramatsu M, Nakagawa S, Osawa T, Toyono T, Uemura A, Kido H, Takakura N, Usui T, Ryeom S, Minami T. Loss of Down Syndrome Critical Region-1 Mediated-Hypercholesterolemia Accelerates Corneal Opacity Via Pathological Neovessel Formation. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> . 40(10):2425-2439. 2020. 査読有
9	Tsukamoto K, Shinzawa N, Kawai A, Suzuki M, Kido H, Takakura N, Yamaguchi H, Kameyama T, Inagaki H, Kurahashi H, Horiguchi Y, Doi Y. The Bartonella autotransporter BafA activates the host VEGF pathway to drive angiogenesis. <i>Nat Commun</i> . 11(1):3571. 2020. 査読有
10	Maruyama K, Kido H, Takemura N, Sugisawa E, Takeuchi O, Kondo T, Eid MMA, Tanaka H, Martino MM, Takakura N, Takayama Y, Akira S, Vandenbon A, Kumagai Y. Zinc Finger Protein St18 Protects against Septic Death by Inhibiting VEGF-A from Macrophages. <i>Cell Rep</i> . 32(2):107906. 2020. 査読有
11	Hsieh HY, Jia W, Jin ZC, Kido H, Takakura N. High expression of PSF1 promotes drug resistance and cell cycle transit in leukemia cells. <i>Cancer Sci</i> . 111(7):2400-2412. 2020. 査読有

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022年12月2日	第44回日本分子生物学会、木戸屋 浩康、年会造血系の正常と異常を制御するアンジオクラインシステム
2	2022年10月2日	第65回日本口腔科学会中部地方部会学術集会、木戸屋 浩康、生体内イメージング技術が解明する腫瘍微小環境のダイナミズム
3	2022年7月20日	第8回がんと代謝研究会、時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、木戸屋 浩康
4	2022年3月11日	第5回 Neurovascular 研究会、木戸屋 浩康、血管研究の新展開：アンジオクラインシステム
5	2022年2月22日	第2回血管研究会、木戸屋 浩康、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
6	2021年11月3日	第94回日本生化学会大会、木戸屋 浩康、血管内皮細胞の安定化誘導によるCOVID-19 血管障害の抑制
7	2020年9月16日	第93回日本生化学会大会、木戸屋 浩康、時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
8	2020年9月9日 -12日	the 21st International Vascular Biology Meeting (IVBM 2020), Hiroyasu Kidoya, Identification of novel ribonuclease regulating self-renewal and quiescence of hematopoietic stem cells
9	2020年7月1日～ 31日	第42回日本血栓止血学会学術集会、Hiroyasu Kidoya、Structural and functional dynamics of vascular network formation
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2022年度中	Cancer Cell 誌に投稿予定
2		
3		