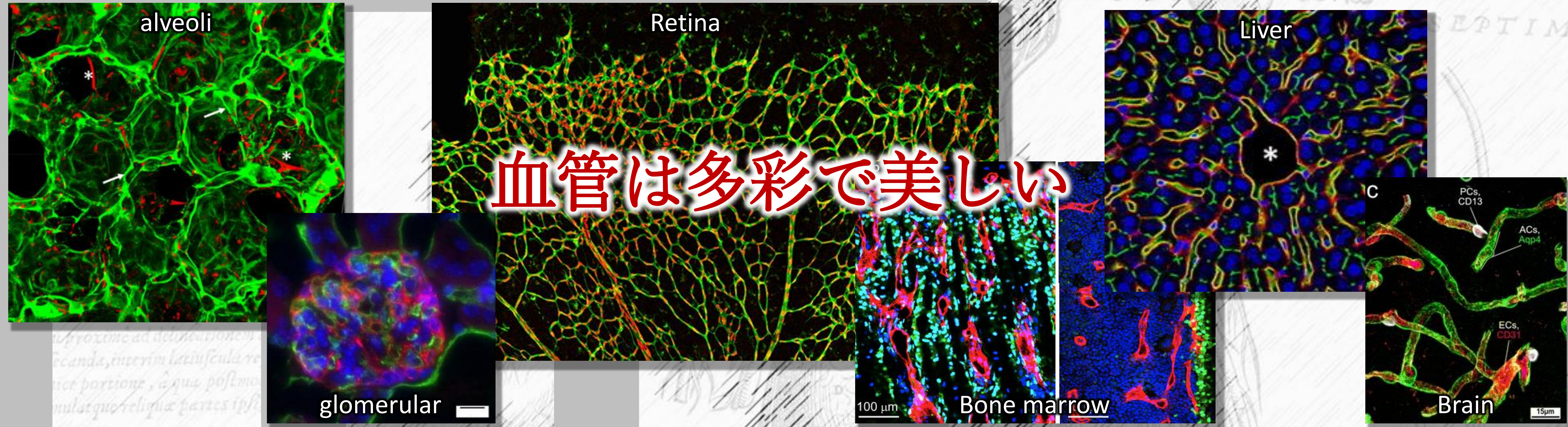


# 血管の真の姿と機能を知っていますか？



## 血管統御学分野 Department of Integrative Vascular Biology



研究室  
Webサイト

木戸屋 浩康

### 研究紹介－血管の新機能“アンジオクライン”

血管にはどのような役割があるか？  
そう聞かれると、「酸素・栄養路および老廃物の輸送路」と答えるのが一般的でしょう(下図左)。しかし、最近の研究から、血管は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「組織の司令塔」として正常な体の維持に働くことが明らかになりつつあります(下図中央)。  
私たちは、この血管の新機能に注目して各種の病態進展との関わりを解析しています。その成果から、難治性疾患の新規治療法の開発を目指します(下図右)。

旧来の血管研究 → 次世代の血管研究 → その先にある本研究

「輸送路」に対する血管新生などの研究

「正の司令塔」 「負の司令塔」

アンジオクラインファクターを産生して周辺細胞に作用する

腫瘍 感染症 糖尿病

アンジオクラインスイッチ

血管研究を革新するアンジオクライン学を創出する

血管の「司令塔」としての機能が各種疾患の進行に働いているのではないかと

「正の司令塔」造血幹細胞のニッチ

「負の司令塔」？ 白血病の腫瘍微小環境

脾臓 Reg1<sup>fl/wt</sup> Reg1<sup>fl/Δ</sup>

白血病モデルマウス Vav1Cre;Regnase1<sup>fl/wt</sup>/lox

Kidoya H, et al. Nature Commun. 2019

腫瘍体積が増大しない白血病患者の骨髄では、「輸送路の血管」は不必要

血管が異常化している

白血病患者の進展における骨髄血管の役割は？

アンジオクラインファクターが白血病を進展させる？

造血幹細胞 増殖 がん化 白血病細胞

アンジオクラインファクター 異常化のシグナル

異常な骨髄血管 骨髄の血管内皮細胞

従来の考え方 「白血病は造血幹細胞の異常化であり、これを治療標的とする」

本研究の着眼点 白血病は「異常化した血管からのアンジオクラインファクター」によって促進される

疾患に伴う微小環境の変化

環境

- ✓ 酸素・栄養条件の変化
- ✓ サイトカインストームなど

転写ネットワークの変化

スイッチ

- ✓ 転写因子の活性化
- ✓ エピジェネティック制御など

アンジオクラインファクターの発現パターンの変化

発現

- ✓ 疾患を促進するアンジオクラインファクターを発現

本研究では、疾患進展における一連のアンジオクラインシステムを解明する

アンジオクラインファクターの産生という血管の「司令塔機能」の切り替えが疾患進展に重要な役割を果たしている

癌だけでなく、感染症、神経変性疾患、糖尿病などの研究も進行中

### 最先端の解析技術

生物は「生きた物」です。体から取り出したサンプルでは生物のことは理解できません。  
私たちは体の中で起きている現象を「直接観る」ために血管の生体内イメージング解析系を独自に構築しました。

血管が「光る」マウスを作成

血管イメージングマウスの樹立

Apelin プロモーター -tdTomato BAC plasmid

新生児網膜

tdTomato CD31(血管)

新生血管にてtdTomatoタンパクを発現する

2光子励起顕微鏡にて観察

移植から7-10日後

2光子顕微鏡にて生体イメージング

15min. time intervals 10μm Z axis slices

GL261 Glioma cells EGFP H2B-RFP

Tumor cell spheroids (open skull method)

大脳表層部に腫瘍細胞を移植

生きたマウスの体内での血管形成を観察することが可能になった

腫瘍血管の形成過程

0時間 7時間 15時間 22時間 30時間

腫瘍血管が作られていく様子を世界で始めて長時間にわたって撮影できた

### 研究してみたいあなたへ

学生と研究室を結びつける医学研究サークル“FIRST”

Q: 興味あるけど続けられるか不安です

A: まずは挑戦してみましょう。思っていたのと違えばやめても構いませんし、他の研究室に変更することもできます。

Q: 研究活動ってどんなことをするのかよくわからない

A: FIRSTの先輩達が自身の経験を基に教えてくれます。研究室の選び方の相談や仲介もしてくれます。

Q: 今すぐじゃないけど、時間に余裕ができたならやってみよう

A: とりあえずFIRSTに参加して情報交換しましょう。すぐに研究室へ行かなくても大丈夫です。

研究室見学や質問を歓迎します！  
興味のある方はQRコードから簡単・気軽に問い合わせ！

Medical researchers

FIRSTの問い合わせも