血管新生における分子基盤の解明とその制御

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-06-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高倉, 伸幸, Takakura, Nobuyuki メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00060567

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

Back to previous page

血管新生における分子基盤の解明とその制御

Research Project

All

Project/Area Number	14028023
Research Category	Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas
Allocation Type	Single-year Grants
Review Section	Biological Sciences
Research Institution	Kanazawa University
Principal Investigator	**高倉 伸幸** 金沢大学, がん研究所, 教授 (80291954)
Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)	上野 将也 金沢大学, がん研究所, 助手 (20334766)
Project Period (FY)	**2002 – 2004**
Project Status	Completed (Fiscal Year 2004)
Budget Amount *help	**¥39,000,000 (Direct Cost: ¥39,000,000)** Fiscal Year 2004: ¥13,000,000 (Direct Cost: ¥13,000,000) Fiscal Year 2003: ¥13,000,000 (Direct Cost: ¥13,000,000) Fiscal Year 2002: ¥13,000,000 (Direct Cost: ¥13,000,000)
Keywords	血管新生 / TIE2 / アンジオポエチン / 血管内皮細胞 / 壁細胞 / 腫瘍 / 造血 / 発生学 / 分子生物学

Research Abstract

がんの悪性化は腫瘍内の血管形成と密接に関わる。そこで腫瘍血管新生の分子メカニズムを明らかにすることを目的として、血管形成に関わる血管内皮細胞と血液細胞および壁細胞の細胞間相互作用の解析を行なった。今回、特定の腫瘍モデルにおいては、造血幹細胞は新生された血管の内皮細胞を裏打ちして血管構造の安定化および血管拡張を誘導することが判明した。これら造血幹細胞の内皮細胞への裏打ちを抑制すると、腫瘍周囲に形成されるfibrous cap内の血管床の形成が未成熟となり、腫瘍の増大も抑制することが判明した。この造血幹細胞による血管の安定化、拡張においては造血幹細胞の分泌する血管内皮細胞に発現するレセプター型チロシンキナーゼTie2のリガンドであるアンジオポエチン-1が関与することに加え、造血幹細胞の血管壁細胞への分化が一因となっていることが判明した。そこで、Tie2の活性化により誘導され、血管成熟に関わる遺伝子の候補のスクリーニングを行った。Tie2の活性化により内皮細胞よりACEの分泌抑制がもたらされることが判明した。正酸素状態では内皮細胞は壁細胞の分泌するアンジオポエチン-1により常に活性化した状況であり、この際にはACEの分泌は抑制されている。しかし低酸素ではTIE2の不活性化に伴い、ACEの分泌が上昇する。局所において、AngiotensinIがACEにより活性化型のAngiotensinIIに変換されるとAngiotensinII受容体とVEGF受容体VEGFR2のクロストークによる血管透過性亢進することが判明した。低酸素状態における血管透過性の亢進が血液細胞の腫瘍内への浸潤を誘導し、腫瘍血管新生を促進する機構にTIE2の不活性化によるACEの分泌が亢進することが起因していると考えられた。

Report (3 results)

2004 Annual Research Report

2003 Annual Research Report

2002 Annual Research Report

Research Products (13 results)

All 2005 Other

All Journal Article Publications

[Journal Article] Cyclic AMP potentiates VE-cadherin-mediated cell-cell contact to enhance endothelial barrier function through an Epac-Rap1 signaling pathway 2005

[Journal Article] Hematopoietic cells regulate the angiogenic switch during tumorigenesis

[Publications] Yamada Y.: "Neuropilin-1 on hematopoietic cells as a source of vascular development."Blood. 101・5. 1801-1809 (2003)

[Publications] Nakajima M.: "Abnormal blood vessel development in mice lacking presenilin-1."Mech.Dev.. 120・6. 657-667 (2003)

[Publications] Li Z.: "Defective smooth muscle development in qkl deficient mice."Development Growth.Differ.. 45・5-6. 449-462 (2003)

[Publications] Nobuhisa I.: "Regulation of hematopoietic development in the aorta-gonad-mesonephros region mediated by Lnk adaptor protein."Mol Cell Biol. 23・23. 8486-8494 (2003)

[Publications] Okita K.: "Genomic organization and characterization of the mouse ELYS gene."Biochem Biophys Res Commun.. 305・2. 327-332 (2003)

[Publications] Takizawa M.: "Requirement of gp130 signaling for the AGM hematopoiesis."Exp Hematol.. 31・4. 283-289 (2003)

[Publications] Yamada Y.: "Neuropilin-1 on hematopoietic cells as a source of vascular development"Blood. (印刷中).

[Publications] Sano H.: "Blockade of platelet-derived growth factor receptor-beta pathway induces apoptosis of vascular endothelial cells and disrupts glomerular capillary formation in neonatal mice"Am.J.Pathol.. 161. 135-143 (2002)

[Publications] Yuasa H.: "Analysis of human TIE2 function on hematopoietic stem cells in umbilical cord blood"Biochem.Biophys.Res.Commun.. 298. 731-737 (2002)

[Publications] Ogawa T.: "Anti-tumor angiogenesis therapy using soluble receptors : enhanced inhibition of tumor growth when soluble fibroblast growth factor receptor-1 is used with soluble vascular endothelial growth receptor"Cancer.Gene.Ther.. 9. 633-640 (2002)

[Publications] Suenobu S.: "A role of EphB4 receptor and its ligand, ephrin-B2, in erythropoiesis"Biochem.Biophys.Res.Commun.. 293. 1124-1131 (2002)

URL: https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-14028023/

Published: 2002-03-31 Modified: 2018-03-28