

講座名（専門科目名）	組織再構築学（微研・情報伝達分野）	教授氏名	高倉 伸幸
学生への指導方針	学生の自由な発想に立脚する研究を展開していただく。		
学生に対する要望	基礎医学の楽しさを学んでほしい。		
問合せ先	(Tel)06-6879-8316 (Email)ntakaku@biken.osaka-u.ac.jp	担当者	高倉伸幸
その他出願にあたっての注意事項等	特になし		

研究概要

脳や腸管など我々の体の組織では、各々の組織環境のもと組織特異的幹細胞から適した組織細胞が分化し、正常な機能を持つ器官を形成します。この組織環境の基本をつくりだすのが血管であり、血管構築がなければ組織・器官は形成されません。当研究室では、血管形成の分子メカニズムを明らかにするとともに、得られた成果をがん治療や再生医療に役立てるべく研究を展開しています。以下、研究内容に応じて説明いたします。

1) 血管形成の分子メカニズム

血管は全身に酸素や栄養、免疫細胞など様々な物質を運ぶ極めて重要な器官です。我々のからだの全組織・器官を正常に維持するために、血管の構造やネットワーク構築は厳密に制御されています。この血管の構造やネットワークはどのように形成されるのでしょうか。研究室では、血管形成の全貌を明らかにすべく、血管新生や血管成熟化に重要な因子、血管の走行パターンをつくりだす分子メカニズムに着目し、解析を進めています。最近の論文：Kidoya et al. *Dev Cell* 2015, Naito et al. *Dev. Cell* 2019

2) 幹細胞性を誘導する血管ニッチの解析

近年、神経系など様々な組織において組織幹細胞が血管の周囲に存在することが明らかになり、血管が提供する組織の微小環境（ニッチ）が組織幹細胞の維持と増殖に重要であることが分かってきました。研究室では、がん細胞の中でも幹細胞性の性質をもつがん幹細胞が、血管の近傍に存在し、血管が提供する環境をがん幹細胞ニッチとして利用し増殖していることを明らかにしました。がん組織の血管は、がん特有の線維芽細胞が近接し、不完全な構造やネットワークを形成するなど正常血管とは異なる特徴が見られ、抗がん剤や免疫細胞のアクセスが制限されていると考えられています。このようながん組織の血管形成や構築を制御し正常化することができれば、血管が提供するがん幹細胞ニッチを破壊し、がんの根治が可能になると考えられます。研究室では、血管形成の分子メカニズム解析で得られた知見を活かし、がん根治のための治療法開発に向けて研究を展開しています。この血管形成の制御をターゲットとする治療法の開発は、がん細胞の破壊を目的とする抗がん剤とは異なり、より副作用の少ない治療法となることが期待できます。最近の論文: Takara et al. *Cell Reports* 2017, Kidoya et al. *Nature Commun*, 2019 Jia et al. *Nature Commun*, 2021)

3) 血管内皮幹細胞を用いた再生医療法の開発

研究室では、2012年に既存の血管内の血管内皮細胞の中に増殖の観点で異種性を示す細胞が存在することを発見し、2018年これが血管内皮幹細胞であることを報告しました。この細胞は生体内で正常な血管に分化し、血管の長期維持に関わることを明らかにしました。この細胞は血管形成や構造の破綻が病態に関与する疾患の治療に大きく貢献し得ると期待されます。研究室では、血管内皮幹細胞を用いた治療の開発と実用化に向けて研究を展開しています。最近の論文: Wakabayashi et al. *Cell Stem Cell* 2018, Naito et al. *Nature Protocol* 2020)

Department of Signal Transduction, Research Institute for Microbial Diseases
Professor: Nobuyuki Takakura
Tel: 06-6879-8316
e-mail: ntakeku@biken.osaka-u.ac.jp

Abstract

Tissue-specific stem cells continuously produce terminally differentiated functional cells and maintain organ integrity. Blood vessels supply oxygen and nutrients to all tissues; tissues and organs cannot develop without blood vessel formation. Our aim is to elucidate the cellular and molecular mechanisms underlying vascular formation (particularly those involving stem cells) and to develop strategies to manage patients with vascular diseases.

Mechanism of vascular formation

Tissue homeostasis in all organs is maintained via a highly hierarchical architecture of blood vessels, which is precisely regulated in an organ-specific manner. We are examining how blood vessel diversity is regulated, focusing on the processes of angiogenesis and blood vessel maturation. Our recent studies clarified that arterial-venous alignment is regulated by the apelin/APJ system and is critical for thermoregulation (Kidoya et al. *Dev Cell* 2015, Naito et al. *Dev. Cell* 2019).

Stemness and vascular niche

Stem cells localize in perivascular areas in many organs. Cells that comprise such a vascular niche regulate the “stemness” of stem cells. In our cancer stem cell (CSC) model based on PSF1 promoter activity, we found that CSCs proliferate and survive in the vascular niche (Nagahama, *Cancer Res* 2010, Kinugasa, *Stem Cells* 2014). Regulation of the vascular niche is a promising approach to inhibiting tumor growth. Because blood vessels developing in the tumor microenvironment are immature and abnormal, normalization of blood vessel development must control CSCs in the vascular niche. Vascular normalization also improves anti-tumor immunity and drug delivery. Therefore, we are seeking ways to normalize blood vessels within tumors (Takara et al. *Cell Reports* 2017, Kidoya et al. *Nature Commun*, 2019 Jia et al. *Nature Commun*, 2021).

Development of tissue regeneration methods based on endothelial stem cells

We have identified endothelial stem cells in pre-existing blood vessels and showed their utility for vascular regeneration (Naito, *EMBO J* 2012). Recently, we found that such endothelial stem cells affect the resistance of cancer cells to anti-angiogenic therapy (Naito, *Cancer Res* 2016). We are examining how endothelial stem cells develop and how they are maintained during development with a view to using this cell population to treat vascular disease (Wakabayashi et al. *Cell Stem Cell* 2018, Naito et al. *Nature Protocol* 2020).