

遺伝子治療寄附講座 研究・教育成果概要

遺伝子治療寄附講座開講期間 平成16年11月1日～平成21年10月31日

講座在籍教官 客員教授 米満 吉和 平成16年11月1日～平成21年 9月30日

客員准教授 上田 泰次 平成16年11月1日～平成21年10月31日

寄附講座教員 喜納 宏昭 平成16年11月1日～平成21年 8月31日

(身分は退職時)

在籍大学院生：米山 泰生（先端応用外科）、松永 晃直（先端応用外科）、加藤 智規（泌尿器科）、原田 結（泌尿器科）、齊藤 智（先端応用外科）、長谷川 祐三（脳神経外科）、田村 創（呼吸器外科）、富田 拓樹（遺伝子生化学）

講座研究概要 本講座では新規癌治療法の開発に関し以下の3つのテーマを柱として研究を行ってきた。I. センダイウイルスベクター (SeV) による樹状細胞の活性化とがん治療への応用：樹状細胞に SeV ベクターを感染させることにより活性化し、これを用いマウス・ラットの固形腫瘍、もしくは転移巣に対し、著しい抗腫瘍効果をもたらすことを明らかにした。II. 樹状細胞療法の実践において大きな課題の一つである投与量と投与頻度の問題を解決すべく、培養条件の改良を行い従来法による収量に比べて 1000 倍以上の樹状細胞を得ることに成功した。増幅して得られた樹状細胞の性状に関しても *in vitro*、*in vivo* で確認したところ、従来法で得られたものと大きな差は見られず、樹状細胞療法における量の課題解決に大きな前進をもたらした。III. SeV ベクターの内、M 遺伝子を欠失したベクターは、感染細胞上にウイルスの膜タンパク質である F、HN タンパク質が蓄積しその結果、隣接する細胞と融合し、巨大な細胞体となり、やがて死滅する。この特徴を利用し癌細胞でのみ感染が拡大するウイルスベクターを構築した。これを用い、実際の動物モデルを用い有効性を検討し、難治性腫瘍として知られる脳腫瘍に対しめざましい効果を実証し、新しいがん治療法の確立に寄与した。

各年度における研究進捗は、以下の通りである。

初年度 (2004.11～2005.3)：1) マウス腫瘍モデルの確立。

センダイウイルス (SeV) ベクターを感染させ、活性化した樹状細胞を用いた癌免疫療法の確立を目指し、マウス扁平上皮癌細胞 SCCVII を用いたモデル作りに着手した。また、非接着プレートを用いた樹状細胞の新しい培養法を確立した。

2 年度 (2005.4～2006.3)：2) SeV ベクター感染による樹状細胞の活性化と抗腫瘍効果。

SeV ベクター感染により、マウス樹状細胞が活性化し、MHC Class II 分子、CD80 や CD86 等の樹状細胞特有の細胞表面マーカーの発現が上昇し、IFN- γ 等のサイトカイン類の発現を惹起することを見いだした。この感染樹状細胞をマウス扁平上皮癌モデルに接種すると、細菌リポ多糖類 (LPS) により刺激した樹状細胞や、未熟樹状細胞と比較して、有意に抗腫瘍効果を発揮することが分かった (Yoneyama Y et al. BBRC 2007)。

3) マウス樹状細胞の増幅。

一方マウス骨髄中の造血前駆細胞を Flt3 リガンド、c-kit リガンド、IL-3、IL-6 を添加した培地で培養することにより、その細胞数を増幅し、この増幅細胞を GM-CSF と IL-4 添加培地に切り替え、1 週間培養すると樹状細胞の性状を持つ細胞に分化することが分かった。また、この初期増幅期間による増幅率は 3 週間で 1000 倍以上に達することが分かった。

3 年度 (2006.4~2007.3) 4) 樹状細胞投与による前立腺癌の転移に対する抑制効果.

転移抑制効果を調べるために、ラット前立腺癌株の人工転移モデルを作製した。即ち、 10^6 のラット前立腺癌株 AT6.3 を尾静脈より接種すると、3 週間後肺上に約 400 の転移結節が生ずる。ここに樹状細胞によるワクチンとして、癌細胞の接種前に、 3×10^6 の樹状細胞を 3 回経尾静脈に投与し、直後、AT6.3 を接種した結果、癌細胞の肺転移が有意に抑制された。しかも樹状細胞を SeV ベクターにて活性化するとその効果は、著しく高まることが示された。また、このときの抑制効果は、樹状細胞の投与量に依存することも明らかになった。

5) 増幅樹状細胞による抗腫瘍効果.

マウス骨髄由来の増殖樹状細胞と、従来法により骨髄前駆細胞より分化させた表面マーカーの発現、LPS やセンダイウイルスに対する反応性、樹状細胞との性状を比較したところ、アロリンパ球に対する殺傷性誘導能や、食作用による取り込み能を保持する等、機能的にも樹状細胞と同等の能力を持つことを示した。また、マウス担癌モデル及び転移モデルにおいても、増幅樹状細胞の投与により、従来の樹状細胞を用いた場合と同等の高い効果を示した。(Harada Y. et al. PLoS ONE 2009)

6) 重粒子線療法と樹状細胞療法による併用効果.

マウス扁平上皮癌 SCCVII の大腿皮下腫瘍モデルに対し、炭素イオン線を $77\text{KeV}/\mu\text{m} \cdot 10\text{ Gy}$ 照射した後、対側大腿皮下に SCCVII を接種した結果、重粒子線照射側の腫瘍は抑制された上に、対側の腫瘍の大半が拒絶された。さらに照射後に、 10^6 の樹状細胞を投与したところ、対側皮下の拒絶率が上昇した。またその後腹部皮下に 3 度目の接種として SCCVII あるいは、乳癌細胞株 FM3A を用いたところ、2 度目の腫瘍を拒絶したマウスは 3 度目も拒絶した。また、FM3A は、接種した全てのマウスで生着した。これらのことから、重粒子線を腫瘍に照射することにより、その腫瘍特異的な免疫が惹起され、それは樹状細胞の投与により高められることが分かった。

4 年度 (2007.4~2008.3) 7) 腫瘍溶解性 SeV ベクター (BioKnife) の開発.

センダイウイルスをベースにした SeV ベクターは、ゲノムよりウイルス遺伝子を欠失させることにより、自己増殖性を欠如させている。喜納を中心に M 遺伝子を欠失させることにより細胞同士を融合させ、さらに、F タンパク質の解裂を腫瘍で高い発現の見られるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) やウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子(uPA)の活性に依存するように改変した、腫瘍特異的細胞死を誘導する新しい SeV ベクター “BioKnife” を開発してきた。これを、ヌードマウスに担癌したヒト線維肉腫細胞 HT1080 や、膀胱癌細胞 BXPC 3 に投与したところ有意に腫瘍成長を抑制した (Kinoh H et al. Gene Therapy 2009)。

8) ヒト樹状細胞の増幅.

ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞および、G-CSF にて動員した成人末梢血由来 CD34 陽性細胞を SCF と GM-CSF にて長期培養することにより、それぞれ、通常得られる樹状細胞の 10 万倍、1000 倍の量を得られた。得られた細胞は、CD11c や CD80 などの樹状細胞に特有の抗原を発現し、機能的にも抗原取り込み能や、リンパ球増殖刺激能を有していた。

5 年度 (2008.4~2009.3) 9) 樹状細胞療法による、マウス前立腺がんの転移抑制効果.

マウス前立腺癌細胞 RM9 を用いラット AT6.3 と同様の肺転移モデルを作製しこれに樹状細胞によるワクチン療法を行った。特にワクチン接種と癌接種の間隔を開けたとき、ワクチン効果がどうなるかを確認した。すると興味深いことに、ワクチン効果は、3 ヶ月にわたり持続し、予想と逆にワクチン接種直後に癌を接種するよりも 1 ヶ月間隔を開けた方が、肺転移の抑制効果が高まった。この抗腫瘍効果をもたらす免疫細胞を同定するため、マウスの系である利点を生かし、抗体注射による各免疫細胞の体内除去実験を実施した。その結果、CD4 陽性細胞を除去すると転移抑制が弱まることが分かった。この事実を確認するためにワクチン接種した動物より、接種 1 ヶ月後に CD4 陽性細胞を分離し、別のマウスに移植し、その直後に RM9 を移植した。一方、PBS を腹腔内に投与したマウスより分離した CD4 細胞を移植したマウスを対照群とした。結果は、対照群に対して有意に転移を抑制したことから、DC 投与により、CD4 が活性化し、これが直接あるいは間接的に癌の肺転移を抑制したと考えた (Komaru A et al. J Immunol. 2009)。

10) 悪性脳腫瘍モデルの作製.

悪性脳腫瘍では、uPA 発現が高く、このモデルを作製するためにラットグリオーマ株 9L に uPA、uPA 受容体遺伝子 (uPAR) を導入し悪性腫瘍モデルを作製した。uPA は受容体に結合し活性化するためリガンドと受容体、両方の発現が必要だと考えた。この作製により uPA 依存的な BioKnife の効果を検討することが可能となる。取得クローンのうち、uPA、uPAR のもっとも発現の高いものを調べたところ細胞膜画分に高い uPA 活性が見られた。このクローンを培養ディッシュに播種し運動性を調べたところ、親株に対し有意に高い運動性を示した。また BioKnife に対しても高い感受性を示した。

6 年度 (2009.4~2009.10) 11) 悪性脳腫瘍モデルに対する、BioKnife の抗腫瘍効果.

遺伝子導入により uPA、uPAR 発現を高めた 9L クローンをラット脳内に接種し、グリオーマモデルを作製した。これに BioKnife およびマウス IFN- β 遺伝子搭載の BioKnife (BioKnife-IFN β) を腫瘍内に注入した。その結果、無治療群や対照とした F 遺伝子欠失 SeV ベクターを投与したラットは、接種後 8 週程度で腫瘍死するが、BioKnife を投与したラットは明らかに生存を延長し、さらに BioKnife-IFN β を強力な相乗効果により投与したラット全例は 120 日以上生存を示した。

寄附講座研究成果・業績

学会報告

国内学会・講演会、(講演者または筆頭演者)

- 2004年 2件 医薬品医療機器総合機構シンポジウム (米満)
第27回日本分子生物学会年会 ワークショップ (米満)
- 2005年 15件 第39回糖尿病学の進歩 シンポジウム (米満)
慈恵外科 Ground Round (米満)
信州大学血管・リンパ管セミナー (米満)
第104回日本皮膚科学会総会 (米満)
東日本がん免疫療法研究会 (米満)
第46回 日本臨床ウイルス学会 (米満)
第6回 群馬末梢血管病態研究会 (米満)
第4回 トランスレーショナルリサーチ懇話会 (米満)
第23回 日本ヒト細胞学会大会 (米満)
久留米大循環器病研究所セミナー (米満)
bFGF 臨床応用研究会 (米満)
福岡糖尿病アゴラ (米満) .
第28回日本血栓止血学会総会 (米満)
第46回日本脈管学会総会 (米満)
千葉大学 21世紀 COE セミナー (米満)
- 2006年 17件 第12回日本遺伝子治療学会 (加藤)、
第70回日本泌尿器科学会東部総会 (加藤・研究奨励賞受賞)
第106回日本外科学会 (米山) (松永)
分子血管病研究会 (米満)
小児固形がん研究会 (米満)
バイオインダストリー協会：医療関連ビジネス支援セミナー (米満)
抗血栓症シンポジウム (米満)
平成17年度 第5回九大病院臨床研究センター研究会 (米満)
第110回日本眼科学会総会 (米満)
第5回 Circulation Forum (米満)
第10回 心筋・血管新生療法研究会 (米満)
第6回 遺伝子デリバリー研究会夏期セミナー (米満)
第47回 日本脈管学会総会 (米満)
九州中央病院モーニングレクチャー (米満)
名古屋大学 21世紀 COE プログラム シンポジウム (米満)
九州大学医学部第2外科開講記念会 (米満)
- 2007年 20件 第13回日本遺伝子治療学会 (原田)、(喜納)、(上田)、(米満)、
放射線医学総合研究所 市民公開講座 (米満)
第8回 分子病態制御研究会 (米満)

第5回 遺伝子治療シンポジウム (米満)
第587回日本泌尿器科学会東京地方会 (米満)
第96回 日本病理学会総会 (米満)
第71回 日本循環器学会総会・学術集会 (米満)
第9回 外科遺伝子治療研究会(於第107回日本外科学会総会) (米満)
第7回 遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム (米満) (小丸) (原田)
東京工業大学生命理工学部セミナー (米満)
Novartis セミナー：動脈硬化と遺伝子治療の最新知見 (米満)
第23回 日本DDS学会学術集会 (米満)
2007年度 遺伝子・デリバリー研究会夏期セミナー (米満)
第12回 日本神経感染症学会総会 (米満)
クレハ生物医学研究所セミナー (米満)

2008年 8件 第14回日本遺伝子治療学会 (原田)、(喜納)、
第67回日本癌学会総会 (喜納)
泌尿器科分子・細胞研究会 (小丸・奨励研究賞受賞)
第55回 日本実験動物学会総会 (米満)
第17回 日本心血管インターベンション学会 (米満)
第12回 Molecular Cardiovascular Conference (米満)
第56回 日本心臓病学会総会 (米満)

2009年 9件 第15回日本遺伝子治療学会 (原田)、(喜納)、
市民公開講座(厚生科学研究推進事業) (米満)
眼科分子生物学会研究会 (米満)
トランスレーショナル研究成果発表会 (米満)
次世代医療システム産業化フォーラム (米満)
福岡循環器セミナー (米満)
地域医師のための生涯研修セミナー (米満)
九州大学薬学研究院システム創薬リサーチコア研究会 (米満)

国際学会、シンポジウム (講演者または筆頭演者)

2004年 3件 Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology 2004. (米満)
2nd International Sympo. for Cancer Gene Therapy (米満)
2nd International Sympo. for 21COE Program at Kyushu Univ. (米満)

2006年 7件 American Society of Gene Therapy (加藤)、(米山)、(松永)
Seminar Series at Stem Cell Biology Center, Beijing Univ. (米満)
International Society for Cell and Gene Therapy of Cancer (加藤)、(米満)
Seminar in Shanghai New Summit Biopharma Co. Ltd. (米満)

2007年 5件 Keystone Symposium (加藤)
American Society of Gene Therapy (喜納)

- World Congress on Advances in Oncology (上田)、(喜納)
 5th Anniversary Congress of IDDST-2007 (米満)
 2008 年 11 件 Seminar in National Biotherapy State Key Laboratory (米満)
 American Society of Gene Therapy (喜納)、(原田)、(小丸)
 Seminar in Vector Gene Technology Co.Ltd. (米満)
 LSAC2008 Cancer Prevention and Control (米満)
 Seminar in Hangzhou All Trust Life Science Research Co.Ltd. (米満)
 11th. Liposome Research Days Conference: YOKOHAMA SYMPOSIA (米満)
 2nd World Congress of Gene 2008 (上田)、(喜納)
 第 10 回 国際樹状細胞シンポジウム (原田)

論文・総説

邦文 (講座所属者に下線)

- 2005 年 3 件 TOPICS : 日本における再生医療の光と影、OUTLINE : 現在進行中の再生医療臨床試験
 5) bFGF/FGF-2 による血管新生. WellVAS, No.11:12-13, (米満)
 特集 : 血管新生療法 遺伝子治療による血管新生療法 : 2) 基礎- 下肢虚血における血管
 新生療法. 治療学, 39:702-708 (藤井、米満)
 動脈硬化の発生・進展機序～「炎症・修復学説」の観点から. 脈管学, 45:415-421, (米満 他)
- 2006 年 6 件 特集 : 下肢慢性閉塞性動脈硬化症に対する血管新生療法の新展開 Angiology Frontier,
 5:19-24 (藤井、米満)
 特集 : 血管機能～最近の話題 : 血管機能の分子病態 - 血管新生関連因子群による血管機
 能の恒常性維持と破綻の分子機構 : 糖尿病性微小血管障害を例として. 循環器科
 59:209-215 (藤井、米満 他)
 特集 : 総説シリーズ～現代医学の焦点 6. トランスレーショナルリサーチ ABC. 臨床
 64:2349-2358 (米満)
 特集 : 血管新生 update 血管新生因子 : bFGF/FGF-2 塩基性線維芽細胞増殖因子. 脈管
 学 46:297-304 (米満)
 アルツハイマー病のワクチン療法. 神経免疫学 14: 137-140, (原、米満 他)
 シンポジウム I : 脈管疾患における再生医療 FGF-2 による階層的内因性血管新生関連因
 子発現制御システム. 脈管学 46:579-587, (鬼丸、米満 他)
- 2007 年 4 件 遺伝子・再生医学講座 センダイウイルスによる遺伝子治療. Angiology Frontier
 6:54-61 (米満 長谷川)
 シンポジウム : 血管新生療法 サイトカインによる末梢動脈閉塞性疾患に対する血管新生
 療法 : その現状と将来. 脈管学 J Jpn Coll Angiol 47:491-497, (米満)
 樹状細胞を用いた抗腫瘍免疫療法 - 現状と将来. 福岡医学会雑誌 98:277-286, (岡野、
米満 他)
 Vascular Biology Update : 現状と展望. 医学のあゆみ 223:939-952, 2007. (小室、米満 他)

- 2008年1件 重症虚血肢に対する血管新生治療の役割。 *Angiology Frontier* 7:47-54 (米満)
- 2009年2件 第3部 社会における病理学<新しい治療> 11. 遺伝子治療と病理学。 病理と臨床 27:368-375 (米満、居石)
- シンポジウム：血管新生療法 慢性重症虚血肢に対する FGF-2 遺伝子搭載センダイウイルスベクターを用いた新規血管新生遺伝子治療臨床研究：中間報告。脈管学 *J Jpn Coll Angiol* 2009 (伊東、米満 他) (印刷中)

欧文

- 2005年4件 *Angiogenesis and lymphangiogenesis and expression of lymphangiogenic factors in the atherosclerotic intima of human coronary arteries. Hum Pathol.* 36:330-40. (中野、米満 他)
- The effects of flavoxate hydrochloride on voltage-dependent L-type Ca²⁺ currents in human urinary bladder. *Br J Pharmacol.* 146:25-32. (友田、米満 他)
- Cytoplasmic expression and extracellular deposition of an antiangiogenic factor, pigment epithelium-derived factor, in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25:1938-44. (馬場、米満、上田 他)
- Platelet-derived growth factor-AA is an essential and autocrine regulator of vascular endothelial growth factor expression in non-small cell lung carcinomas. *Cancer Res.* 65:7241-8. (鹿田、米満 他)
- Ex vivo electroporation as a potent new strategy for nonviral gene transfer into autologous vein grafts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 289:H1865-72. (山岡、米満 他)
- 2006年9件 *Tumor necrosis factor- α antisense transfer remarkably improves hepatic graft viability. Liver Int.* 26:451-6. (吉住、米満 他)
- Sphere formation of ocular epithelial cells in the ciliary body is a reprogramming system for neural differentiation. *Brain Res.* 1093:54-70. (河野、米満 他)
- The regulation of vascular endothelial growth factors (VEGF-A, -C, and -D) expression in the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res.* 83:1031-40. (池田、米満 他)
- Induction of efficient antitumor immunity using dendritic cells activated by recombinant Sendai virus and its modulation by exogenous IFN-beta gene. *J Immunol.* 177:3564-76. (柴田、米満 他)
- Nonendothelial mesenchymal cell-derived MCP-1 is required for FGF-2-mediated therapeutic neovascularization: critical role of the inflammatory/arteriogenic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26:2483-9. (藤井、米満 他)
- Critical roles of memory T cells and antidonor immunoglobulin in rejection of allogeneic bone marrow cells in sensitized recipient mice. *Transplantation.* 82:689-98. (永田、米満 他)

Actions of ZD0947, a novel ATP-sensitive K⁺ channel opener, on membrane currents in human detrusor myocytes. *Br J Pharmacol.* 149:542-50. (相島、米満 他)

A free radical scavenger but not FGF-2-mediated angiogenic therapy rescues myoneuropathic metabolic syndrome in severe hindlimb ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 290:H1484-92. (金子、米満 他)

Diabetic microangiopathy in ischemic limb is a disease of disturbance of the platelet-derived growth factor-BB/protein kinase C axis but not of impaired expression of angiogenic factors. *Circ Res.* 98:55-62. (谷井、米満 他)

2007年 8件 Sprouty2 and Sprouty4 are essential for embryonic morphogenesis and regulation of FGF signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 352:896-902. (谷口、米満 他)

Development of immunostimulatory virotherapy using non-transmissible Sendai virus-activated dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 355:129-35. (米山、上田、米満 他)

Spreds are essential for embryonic lymphangiogenesis by regulating vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *Mol Cell Biol.* 27:4541-50. (谷口、米満 他)

Impact of deletion of envelope-related genes of recombinant Sendai viruses on immune responses following pulmonary gene transfer of neonatal mice. *Gene Ther.* 14:1017-28. (田中、米満 他)

In vivo reduction of the nuclear factor-kappaB activity using synthetic cis-element decoy oligonucleotides suppresses intimal hyperplasia in the injured carotid arteries in rabbits. *Surg Today.* 37:575-83. (竹内、米満 他)

In vivo repopulation of cytoplasmically gene transferred hematopoietic cells by temperature-sensitive mutant of recombinant Sendai viral vector. *Biochem Biophys Res Commun.* 361:811-6. (吉田、米満 他)

Newly-developed Sendai virus vector for retinal gene transfer: reduction of innate immune response via deletion of all envelope-related genes. *J Gene Med.* 10:165-76. (村上、米満 他)

2008年 7件 VEGF function for upregulation of endogenous PlGF expression during FGF-2-mediated therapeutic angiogenesis. *Atherosclerosis.* 200:51-7. (藤井、米満 他)

Statins restore ischemic limb blood flow in diabetic microangiopathy via eNOS/NO upregulation but not via PDGF-BB expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 294:H2785-91. (藤井、米満 他)

Immunostimulatory virotherapy using recombinant Sendai virus as a new cancer therapeutic regimen. *Front Biosci.* 13:4953-9. Review. (米満、上田、喜納 他)

Cancer neovascularization and proinflammatory microenvironments. *Curr Cancer Drug Targets.* 8:253-65. Review. (古屋、米満、他)

Synergistic neuroprotective effect via simian lentiviral vector-mediated simultaneous gene transfer of human pigment epithelium-derived factor and human fibroblast growth factor-2 in rodent models of retinitis pigmentosa. *J Gene Med.* 10:1273-81. (宮崎、上田、米満、他)

Inhibition of nuclear translocation of apoptosis-inducing factor is an essential mechanism of the neuroprotective activity of pigment epithelium-derived factor in a rat model of retinal degeneration *Am J Pathol.* 173:1326-38. (村上、米満、他)

Non-transmissible Sendai virus encoding granulocyte macrophage colony-stimulating factor is a novel and potent vector system for producing autologous tumor vaccines. *Cancer Sci.* 2008 99:2315-26. (井上、米満 他)

2009年7件 Complete elimination of established neuroblastoma by synergistic action of gamma-irradiation and DCs treated with rSeV expressing interferon-beta gene. *Gene Ther.* 16:240-51. (竜田、米満、上田 他)

Generation of optimized and urokinase-targeted oncolytic Sendai virus vectors applicable for various human malignancies. *Gene Ther.* 16:392-403. (喜納、上田、米満 他)

Sendai Virus for cancer immunotherapy. *Methods in Molecular Biology* 515:1-10, (上田、長谷川、米満)

Sustained and NK/CD4+ T cell-dependent efficient prevention of lung metastasis induced by dendritic cells harboring recombinant sendai virus. *J Immunol.* 183:4211-9. (小丸、上田、米満 他)

Cytokine-based log-scale expansion of functional murine dendritic cells. *PLoS One.* 4 : e6674. (原田、上田、米満 他)

Stable retinal gene expression in nonhuman primates via subretinal injection of SIVagm-based lentiviral vectors. *Hum Gene Ther.* 20:573-9. (池田、米満、上田 他)

Acute toxicity study of a simian immunodeficiency virus-based lentiviral vector for retinal gene transfer in nonhuman primates. *Hum Gene Ther.*:20:943-54. (池田、米満、上田 他)

Angiogenesis: Complexity of Tumor Vasculature and Microenvironment. (review) *Current Pharmaceutical Design* 15:1854-1867 (古屋、米満)