

領域略称名：血管と神経  
領域番号：3213

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「血管－神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」

(領域設定期間)  
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 京都大学大学院理学研究科・教授・高橋 淑子

(2) 目次	1
(3) 研究領域の目的および概要	2
(4) 研究の進展状況	3
(5) 研究を推進する上での問題点と今後の対応策	4
(6) 主な研究成果（発明及び特許を含む）	5
(7) 研究成果の公表の状況	9
(8) 研究組織と各研究項目の連携状況	26
(9) 研究費の使用状況	29
(10) 今後の研究領域の推進方策	30
(11) 総括班評価者による評価の状況	30

### (3) 研究領域の目的および概要

研究領域名：血管-神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構  
(略称：血管と神経)

研究期間 H22年度～H26年度

研究代表者所属・職・氏名：京都大学大学院理学研究科生物科学専攻・教授・高橋淑子

補助金交付額（年度別、研究領域全体の直接経費の額）

H22年度 191,400,000円（総括班・計画班）

H23年度 249,800,000円（総括班・計画班・公募班）

H24年度 254,300,000円（総括班・計画班・公募班）

#### 研究領域の目的

脊椎動物がもつ生命機能の獲得と維持には、血管系および神経系の組織が「二大ネットワーク」として機能することが重要である。加えてこれらのネットワークは、相互依存的にはたらく（血管-神経ワイヤリング）ことによって、ホメオスタシスを含む多くの高次機能が可能になる。しかしながら、血管-神経ワイヤリングの実体やその成立機構を現代的なアプローチで解析した例はほとんどない。本領域は、血管-神経ワイヤリングの成立機構を明らかにすることを目的として、平成22年度にスタートした。具体的には、個体発生過程や組織再構築過程における①両者間のクロストークを生み出す細胞挙動（増殖、分化、移動など）の抽出と血管-神経可視化リソースの整備、②クロストークを支える分子の理解に焦点を当て、分子レベルから細胞・器官レベルまでを包含する多次元的研究を行う。本領域研究は、これまで別々に発展してきた血管生物学と神経科学分野との有機的な融合を計るなど、異分野横断型研究の先駆的モデルとなり、将来的にこれまで未解明であった病態発症機構の理解に貢献すると期待される。

#### 概要

本領域は、総括班および2つの研究項目（A01とA02）により構成される。総括班では、領域のスムーズな運営（評価委員によるアドバイスを含む）や若手研究者の養成、そしてクローズド班会議と公開国際シンポジウムの企画・開催などが主な活動内容である。

研究項目A01では、新たな血管-神経相互作用の抽出に向けた「血管-神経可視化リソース」の整備を、研究項目A02では、血管-神経相互作用を支える分子の解明をめざす。A02で見出された候補分子をA01の血管-神経可視化リソースと組み合わせ、血管-神経相互作用における役割を検証する。

研究期間の前半は、異なるモデル動物胚（マウス、ニワトリ、ゼブラフィッシュ、ショウジョウバエ）の利点を活かして、血管-神経相互作用を広く理解し、それぞれのクロストークの実体を各論的に理解する（いつ・どこに・どのようなワイヤリングが存在するか）。研究期間の後半では、これらの成果を統括することにより、血管-神経ワイヤリングの基本原理の抽出を行う。また将来的な展望に立って、他の器官と血管（あるいは神経）とのワイヤリングをも視野に入れた「ワイヤリング・バイオロジー」の基盤づくりへとつなげる。

#### (4) 研究の進展状況

おおむね当初の計画どおりに研究が進んでいる。研究期間の前半を考慮して、リソース整備(A01)や候補分子の抽出(A02)を主体としつつ、血管-神経相互作用の新しい分子機構も突き止めた。これらの成果は、高橋淑子(領域代表)が責任著者の論文としてScience誌(2012年6月22日号)に掲載され、榎本(秀)が責任著者の論文としてNature Neuroscience誌に掲載予定(印刷中)など、本領域から発信する研究成果がさまざまなハイインパクト学術誌において論文発表されている。

##### A01 血管-神経相互依存性を支える細胞挙動

###### 1. 「血管-神経可視化リソース」の整備と新たな血管-神経相互作用の発見

個体レベルにおいて血管-神経相互作用の成り立ちを追跡する為に、マウス(榎本(秀)、久保田、依馬)、トリ胚(高橋(淑))、ゼブラフィッシュ(望月)、ショウジョウバエ(榎本(和))において、血管網と神経網が同時に可視化できる「血管-神経ワイヤリング可視化リソース」を新たに整備した。マウスでは、皮膚において知覚神経が動脈形成を誘導する一方、網膜においては未分化網膜前駆(幹)細胞がアストロサイト網形成を介し、血管形成を制御することを見出した(久保田)。ゼブラフィッシュでは、背側大動脈と運動神経、側線と側索神経などにおいて血管-神経伴走構造が形成されること、前者では血管形成が先行し後者では神経形成が先行して起きることを発見した(望月)。ショウジョウバエでは、運動神経と気管(脊椎動物における血管の役割をもつ)、羽成虫原基の感覚神経と気管において明確な伴走構造が形成されることを示した(榎本(和))。

###### 2. 血管網を足場とする神経細胞の移動

神経堤細胞の胚内移動が、背側大動脈による誘引機構によって制御されることを見出した(高橋(淑))。虚血等の脳障害が生じた際に、新生ニューロンが血管を足場として障害部位へと移動すること(澤本(高橋(淑))の分担者)、成体脳で恒常的に生まれる新生介在ニューロンが嗅球へ移動する際にも血管を足場とすること(高橋(弘))を明らかにした。腸管神経系の発生過程において、神経堤細胞が腸管遠位部へと移動する際に、それに先立つ血管を足場として移動することを明らかにし、その異常が先天性腸閉塞疾患ヒルシュスプルング病の一因となる可能性を示した(榎本(秀))。

###### 3. 疾患・再生

網膜神経における酸素応答システムの破綻が網膜血管新生病類似の異常をきたすこと(久保田)や、血管-神経相互依存システムの破綻が加齢や糖尿病に伴う網膜神経変性の一因である可能性を示した(中原)。中枢神経再生過程においては、血管新生が先行し血管内皮細胞由来の分泌因子が神経軸索伸長を促進することを明らかにした(村松)。

##### A02 血管-神経相互作用を支える分子

###### 1. 血管-神経相互作用を支える新規因子群の同定

交感神経前駆細胞(神経堤細胞)の胚内移動を制御する背側大動脈因子の実体を明らかにした。大動脈からBMPが産生され、その下流ではたらくケモカインとNeuregulin1が直接的な誘引因子となり、交感神経前駆細胞から交感神経節と副腎髄質が分化する際に機能することを明らかにした(高橋(淑))。血管-神経相互作用を担うインテグリン $\alpha 9 \beta 1$ の新規リガンドとしてpolydomを同定し、polydomノックアウトマウスの解析から、血管-神経のみならずリンパ管-神経相互作用にも関与する可能性が得られた(関口)。ゼブラフィッシュの血管網と神経網に膜型プロテアーゼADAM10の異なるアイソフォームが発現し血管-神経相互作用に介在する可能性を示した(瀬原)。生理活性ペプチドApelinやCNPが、血管内皮細胞や神経細胞に作用し、血管-神経相互作用に寄与していることを明らかにしつつある(木戸屋、岸本)。

###### 2. 神経幹細胞ニッチ及び血管性ニッチ因子の同定とその制御メカニズム

側脳室下帯に位置する神経幹細胞ニッチ領域に高発現する分泌タンパク質TsukushiのKOマウス解析から、Tsukushiが神経幹・前駆細胞の維持に必須であることが明らかになった(太田)。また、血管内皮前駆細胞が分泌する新規分泌タンパク質ECF-Lを同定し、リコンビナントECF-Lが培養条件下の神経幹細胞の未分化性維持に働くこと、このときNotchシグナル系を介することを示した(並木)。以上のように、これまで分子が不明であった血管性ニッチ因子とその制御メカニズムについて、その実体解明に向けた大きな進展があった。

## (5) 研究領域の研究を推進する上での問題点と今後の対応策

本新学術領域研究の発足に際しては、以下のような『審査に関わる意見』が寄せられた。

『本研究領域は、成体や個体発生、組織再生の過程における血管と神経の相互依存性という新しい問題を、生体イメージングによる観察、細胞間シグナリングの分子という二つの観点から解明することを目的としており、血管生物学と神経科学との学術融合を基軸とした、斬新な新興・融合領域の創世が期待できる。血管生物学と神経科学のクロストークの解明は、疾患の病体解明だけでなく、治療法や創薬の開発に結びつく可能性が大きい、生物学的にも重要なテーマである。研究組織は、研究推進に十分貢献できる実力と実績のある研究者により構成されており、領域代表者のリーダーシップのもと、意義ある連携が十分機能すると考えられる。計画研究におけるショウジョウバエの系も、分子レベルの解析と生物学的解析を有機的に融合する系として魅力的である。また血管は神経細胞にとって酸素や栄養の供給源であり、このような生理機能解析についても研究を展開して欲しいという意見があった。』

この意見に照らし、平成22年に発足した本新学術領域「血管-神経ワイヤリング」研究の各計画班は、発足時の申請研究計画に基づいて、(6)の主な研究成果に記載したように順調に研究を進めている。これまでの約2年間の研究期間中、5名の若手研究員が、助教や講師として採用され(名古屋大学講師、同志社大学助教など)、研究実績に基づく若手研究者の育成に大きく貢献した。なお、転出した分担者がこれまで担当していた役割は、新規に採用された教員等の組織化によって発展的にすべてカバーされており、研究を推進する上で特に支障となる問題は一切生じていない。また、本新学術領域に関わる研究を行っている大学院生や若手研究者が、数多くの学会賞を獲得した(2010年日本心血管内分泌代謝学会若手研究奨励賞; 2011年日本内分泌学会若手奨励賞; 2011年Cold Spring Harbor Meeting Asia Best Poster Award; 2011年日蘭血管シンポジウムExcellent Young Investigator Award; 2012年日本血管生物医学会若手研究奨励賞; 2012年日本発生生物学会・細胞生物学会合同大会Young Presentation Award; 2012年日本生化学会近畿支部例会優秀発表賞など)。

本新学術領域は、これまで各年度において、数回の総括班会議、各1回の2日間に渡る口頭発表による全体班会議及び1日間の公開シンポジウムを開催してきたが、研究者間の交流上やや時間的な制約があった。この点を補うべく次年度以降は、会期の延長を考慮した班会議を設定し、特に若手の交流と育成の場を提供する目的から、合宿形式での交流・研修会を開催する計画である。幸いにも、これまでの研究交流を通じて各研究班の相互理解が次第に進んでいるので、こうした機会の提供は、班員間の協力体制をより効果的に推進するものと期待している。

申請においては疾患関連の研究を公募研究としても強化したいと考え、その実現に努めてきた。結果として疾患に深く関連する種々の成果が得られつつあるが、その一方で、応募時のヒアリングにおいて「がん組織における血管-神経ワイヤリング研究」の公募採択への要望が出され、それに応えるべく公募研究募集要項に本件を明記したが、残念ながら該当する応募はなかった。これらの問題解決にあたり、研究期間の後半における公募班募集にむけて、本領域研究の目的および活動状況を広く知ってもらうためのアピールを積極的に行う。また、血管-神経の融合研究を目指す本領域であるが、H23年度公募研究募集時においては、どちらかという血管生物学を専門とする研究者からの応募が多かった。今後は神経科学の専門家にも本領域内容を広く周知する予定である。具体的には、本年9月に開催される第35回日本神経科学会(名古屋)において領域代表(高橋淑子)が提案した「神経-血管相互作用」シンポジウム開催が決定しており、平成25-26年度の公募班募集時には、神経科学分野からの野心的な研究提案の応募が期待される。

## (6) 主な研究成果（発明及び特許を含む）

本新学術領域「血管-神経ワイヤリング」研究は、これまでに多様な専門性と幅広い手法から、血管網と神経網の構造・機能的相互作用の研究を精力的に進めてきた8つの研究者グループからなる「計画研究」により、平成22年度から重点的な研究が開始された。平成23年度からは、一人もしくは少人数の研究者による25の「公募研究」もスタートした。本新学術領域が発足して約2年が経過した時点であるが、以下のような研究成果が得られている。

### A01 血管-神経相互依存性を支える細胞挙動

血管-神経相互作用の成り立ちを理解する為には、個体レベルにおいて各々の組織・細胞の動態を同時に追跡する方法論が不可欠となる。そのために本研究班では、代表的なモデル生物であるマウス（榎本（秀）、久保田、依馬）、トリ胚（高橋（淑））、ゼブラフィッシュ（望月）、ショウジョウバエ（榎本（和））において、血管網と神経網が同時に可視化できる「血管-神経ワイヤリング可視化リソース」を新たに整備した（図1）。イメージング技術についても、*ex vivo*イメージング法（高橋（淑）、榎本（秀））、多光子イメージング法（望月、江藤）など最新の手法を導入した。これらの新規リソースと可視化技術を領域内で共有し、以下に示すように、新たな血管-神経相互作用が発見された。

#### ● 血管-神経相互作用

発生中のトリ胚脊髄では、血管が走向する領域としない領域が明瞭に区別され、この違いが脊髄神経細胞の未分化性と深く関わることが明らかになった。さらに、血管が走行しない領域でもVEGFが発現することから、ここではVEGFの抑制活性が働くと考えられた（高橋（淑））。

またマウス網膜において、未分化網膜前駆細胞はVEGFを旺盛に発現するにも拘らず、その領域を避けて血管が走行する。よって、血管走行と神経系細胞未分化性の関連性に関し、マウスでも同様のメカニズムが存在すると考えられた。この未分化細胞領域への血管侵入抑制メカニズムとして、可溶性VEGFR2がVEGFをトラップし、その領域への血管網伸展を妨げている可能性を見出している（久保田）。

ゼブラフィッシュでは、背側大動脈と運動神経、側線と側索神経などにおいて血管-神経伴走構造が形成されること、前者では血管形成が先行し後者では神経形成が先行して起きることを発見した（望月）。さらに、ゼブラフィッシュでは、中間標的細胞であるMP細胞が、神経と血管の発生・運動に情報を与えるシグナルセンターとして機能することを示した（東海林）。

ショウジョウバエでは、運動神経と気管、羽成虫原基の感覚神経と気管において明確な伴走構造が形成されることを示した（榎本（和））。

大脳皮質の神経層構造に異常を生じる変異マウス群では血管走行パターンにも異常が発見され、脳内における血管-神経相互作用を解明する切り口が得られた（永田）。

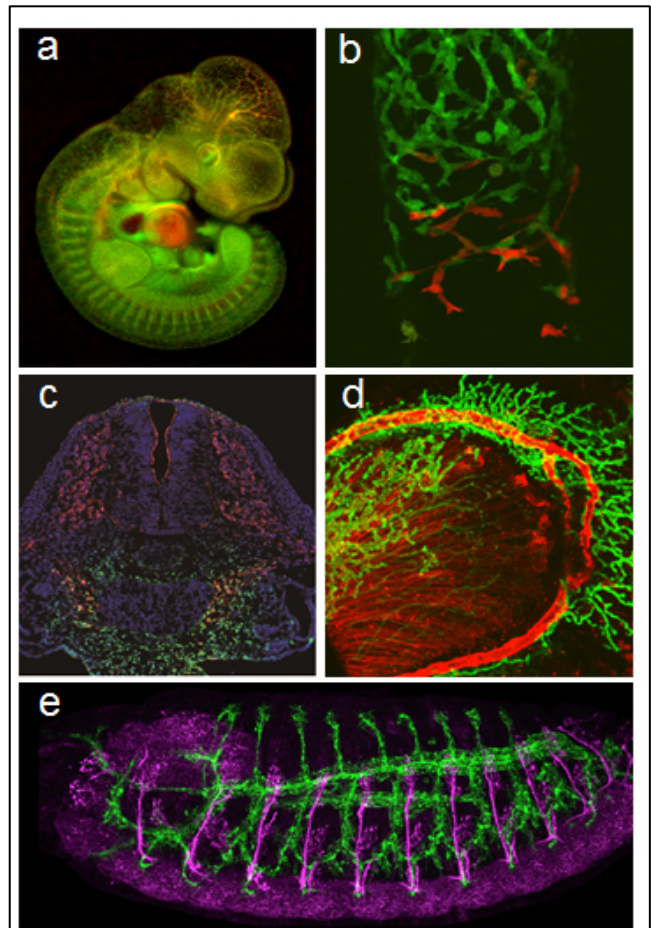


図1. 本領域で確立した可視化リソース群 (a)血管可視化マウス、(b)マウス腸管組織上を移動する腸管神経群（赤）の可視化、(c)トリ胚の背側大動脈（緑）から誘導される神経堤細胞（緑）の可視化、(d)ゼブラフィッシュ血管（赤）と末梢神経（緑）の可視化、(e)ショウジョウバエ胚における気管（緑）と運動神経軸索の伴走構造。

## ● 神経移動

末梢神経系の前駆細胞である神経堤細胞が胚内を移動するとき、背側大動脈が重要な役割を持つことを明らかにした(図2, 高橋(淑))。神経堤細胞に由来するものの中で交感神経系をつくる細胞群は、背側大動脈方向にダイナミックに移動する。このとき、背側大動脈がこれらの細胞を誘引することを、トリ胚を用いた血管の生体内顕微操作法を用いてつきとめた。またA02の項でも述べるように、これらの誘引現象にかかわる大動脈由来の作用因子群を見出すとともに、細胞誘引における因子間のエピスタティックな作用機序を明らかにした。背側大動脈にたどり着いた交感神経系の前駆細胞はさらに2種類

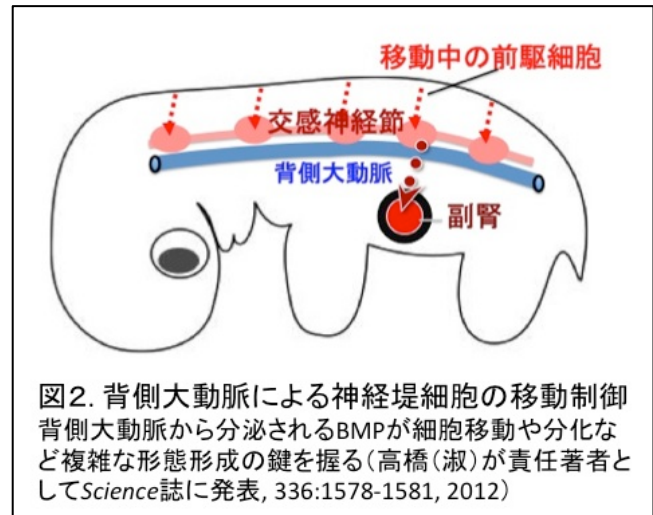


図2. 背側大動脈による神経堤細胞の移動制御  
背側大動脈から分泌されるBMPが細胞移動や分化など複雑な形態形成の鍵を握る(高橋(淑)が責任著者としてScience誌に発表, 336:1578-1581, 2012)

の細胞群へと分かれ、その結果、大動脈付近に留まって分化する交感神経節と、さらに腹側に移動して副腎髄質を作る細胞が生じる。これらの違いは、細胞内BMPシグナルのオン/オフ状態によって決定されることを見出した。そして副腎髄質の腹側移動にも、背側大動脈の作用が必要であった。つまり交感神経細胞の移動や分化のほとんどのステップにおいて、背側大動脈が大きく関わることを明らかにした(高橋(淑))。

中枢神経系の神経前駆細胞に関しても、虚血等の脳障害が生じた際に新生ニューロンが血管を足場として障害部位へと移動すること(澤本(高橋(淑)の分担者))、そして成体脳で恒常的に生まれる新生介入ニューロンの嗅球への移動もまた、血管を足場とすることが分かってきた(高橋(弘))。

腸管神経系は神経堤細胞が最も長い距離にわたり移動することで形成されるが、その発生が血管組織との密接な相互作用により進行することを明らかにした。発生初期に口側の腸管壁に侵入した神経堤細胞は、網目状のネットワークを形成しながら全腸管を覆っていくが、この過程で小腸と大腸が血管をはさみ一過性に平行に並ぶ時期がある(図3)。この時期に血管系の組織を足場にして小腸から大腸へ「近道移動」する神経堤細胞集団(trans-mesenteric enteric neural crest cells, tmENCCs)を発見した。マルチカラーイメージングによる非侵襲的細胞トレーシングの結果、tmENCCsは大腸神経系の大部分を構成する重要な細胞集団であることを突き止めた。さらに、tmENCCsの除去実験により、「近道移動」は、限られた時間枠で神経堤細胞が全腸管壁を効率よく覆うための重要なステップであることが明らかとなった。この結果は、大腸神経系を先天的に欠損するヒルシュスプルング病(HSCR)におけるtmENCCsの関与を浮き彫りにした。事実、HSCRモデルマウスではtmENCCsの減少が観察され、「近道移動」の障害がHSCRの病態誘導に密接に関わる可能性が示された。さらに、「近道移動」には、大腸壁に発現する神経栄養因子GDNFによる誘因シグナルと、腸管神経発生に先行して起こる血管の正常発生が必要であることが明らかとなった。これらの発見は、大腸神経の発生と病理において神経堤細胞-血管相互作用が中核的に作用していることを示している(榎本(秀))。

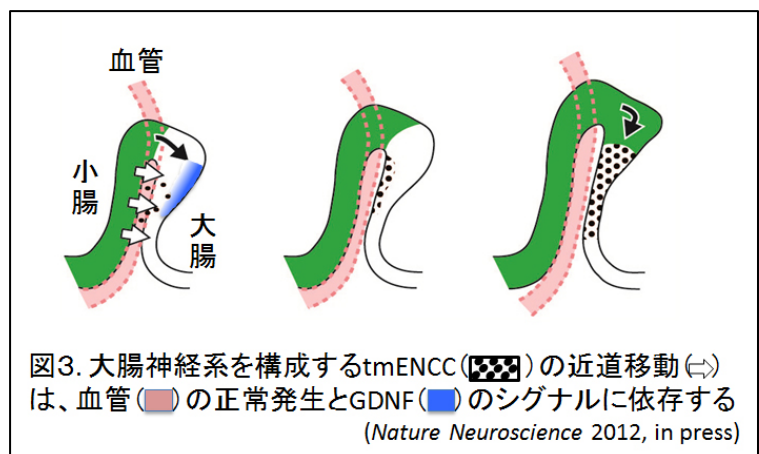


図3. 大腸神経系を構成するtmENCC(■)の近道移動(⇔)は、血管(■)の正常発生とGDNF(■)のシグナルに依存する  
(Nature Neuroscience 2012, in press)

## ● 疾患・再生

虚血性網膜症などの病態における血管新生を司る血管-神経相互作用は、主にアストロサイトと血管内皮細胞の相互作用で説明されてきたが、この上流で網膜神経が低酸素を感受し、適切なアスト

ロサイト網形成を制御することで、血管再生・病的血管新生のバランスを制御することを見出した。網膜神経における酸素応答システムを遺伝的に破綻させたマウスはヒト網膜血管新生病類似の異常をきたすことを明らかにした（久保田）。さらに、血管-神経相互依存システムの破綻が、加齢や糖尿病に伴う網膜神経変性の一因である可能性を示した（中原）。中枢神経再生過程においては、血管新生が先行し、血管内皮細胞由来の分泌因子が神経軸索伸長を促進することを明らかにした（村松）。

## ● 脳血流制御

脳内の神経活動の上昇に伴う近傍の血流増加（neurovascular coupling）は、近傍アストロサイトのカルシウム上昇が必要であること（森田）、GABA作動性神経支配が介在すること（江藤）を発見した。

## A02 血管-神経相互作用を支える分子

### ● 分泌因子

A01の項で述べた交感神経前駆体（神経堤細胞）の胚内移動を制御する背側大動脈因子の実体を明らかにした（高橋（淑））。これらのことは、トリ胚の利点を活かして背側大動脈と神経堤細胞を同一胚内で別々に遺伝子操作するという独自の的方法論によって可能となった。まず大動脈からBMP蛋白質が分泌され、次にその下流で活性化されるケモカインSDF1とNeuregulinが、細胞移動の直接的な誘引因子として働くことがわかった。SDF1とNeuregulinによる誘引能は、in vivoとin vitroの両方の環境下で認められた。前駆細胞が移動したのち交感神経節と副腎髄質が分化する際においても、大動脈に由来するBMPが中心的な役割を持つ。つまり、前駆細胞内でBMPシグナルが活性化状態を示す細胞のみが副腎髄質として選択され、何らかのしくみでBMPシグナルをオフにしたものは交感神経節として大動脈付近にとどまる。その後副腎髄質細胞はNeuregulinの誘引能に反応してさらなる移動を遂げることも見出したが、このNeuregulinの発現も背側大動脈から分泌されるBMPによって制御される（高橋（淑））。このように背側大動脈が中心となって、神経前駆細胞の一連の移動や分化を制御する際に、BMPが最も鍵を握る分子であることが明らかになった。加えてBMPは、リンパ管-神経のクロストークにとっても重要な分子であることが渡部によってわかりつつある（渡部）。

血管内皮細胞から分泌される生理活性ペプチドCNPの受容体であるGC-Bが後根神経節細胞の樹状突起上に存在し、血管-神経相互作用に関与することを示した（岸本）。生理ペプチドApelinとその受容体APJが、それぞれ血管内皮とアストロサイトに発現し、VEGFの発現制御を介し、網膜における血管-神経ワイヤリングを制御することを示した。また、血管-神経走行性に異常をきたしたマウスは、炎症反応や体温制御に不調を示すことを明らかにした（木戸屋）。一方、マウス嗅球において、神経活動の上昇が血管新生を促進すること、嗅覚神経系に血管新生促進因子群が発現することを発見した（高橋（弘））。

分泌物質	分泌組織	作用組織
BMP	背側大動脈	交感神経前駆細胞
CNP	血管内皮細胞	後根神経節細胞
Apelin	動脈	静脈
Tsukushi	血管内皮細胞	神経幹細胞
ECF-L	血管内皮細胞	神経幹細胞
オピオイド	?	血管内皮前駆細胞
表層分子	発現組織	リガンド/基質
インテグリン $\alpha\beta 1$	血管	Polydom
ADAM10	血管、神経	?

表1：本領域において同定された血管-神経相互作用に関わる新規因子群

### ● 細胞膜分子

血管-神経相互作用を担うインテグリン $\alpha\beta 8$ および $\alpha 9\beta 1$ の新規リガンド候補分子をEnsemblデータベースに登録された9万を越える蛋白質配列情報を母集団として網羅的に検索し、 $\alpha\beta 8$ が多数のArg-Gly-Asp配列含有蛋白質の中でもTGF- $\beta 1$ に選択的に結合すること、 $\alpha 9\beta 1$ がこれまで機能未知であった分泌蛋白質polydomと強く結合することを明らかにした。さらに、polydomノックアウトマウスがリンパ管の形成異常が原因と考えられる乳び胸症で生後直後に死亡することを見だし、インテ



グリン $\alpha 9\beta 1$ とpolydomの相互作用が血管-神経のみならずリンパ管-神経相互作用にも関与する可能性が得られた（関口）。ゼブラフィッシュの血管網と神経網には、膜型プロテアーゼADAM10の異なるアイソフォームが発現しており、それぞれが血管-神経相互作用に介在する可能性を示した（瀬原）。神経回路形成に重要な働きをする接着因子ネクチンが血管内皮細胞にも発現すること、ネクチンのノックダウンによりVEGF依存的な管腔形成や遊走が阻害されることから、ネクチンが血管形成においても重要な役割をしていることを示した（力武）。

### ● 細胞内シグナル分子

神経と血管双方のガイダンス因子であるSlit-Roboシグナルの下流エフェクター因子としてsrGAP1を同定し、神経および血管形成に関与することを明らかにした（山崎）。Aktキナーゼ基質分子Gardinに着目し、そのKOマウスの解析から、Akt-Gardin システムが、新生ニューロンが嗅球へと移動する際の血管-神経相互作用制御に関わることを示した（浅井）。脳内の血管走行性に異常をしめすモヤモヤ病の責任因子として新規細胞内分子ミステリンを同定し、ATPアーゼ活性とユビキチンリガーゼ活性の双方をもつユニークな分子であることを示した。また本件により国際特許（WO/2011/049207「MOYAMOYA disease-related gene and utilization of same」）を取得している（森戸）。

### ● 幹細胞制御

側脳室下帯に位置する神経幹細胞ニッチ領域に高発現する分泌タンパク質TsukushiのKOマウス解析から、Tsukushiが神経幹・前駆細胞の維持に必須であることが明らかになった（太田）。脊髄中心管には脊髄神経幹細胞が位置するが、この領域に特異的に発現する分泌型タンパク質Akhirin のKOマウスを用いた解析から、Akhirinが脊髄神経幹細胞の増殖を制御していることを示した（太田）。また、血管内皮前駆細胞が分泌する新規分泌タンパク質ECF-Lを同定し、リコンビナントECF-Lが培養条件下の神経幹細胞の未分化性維持に働くこと、このときNotchシグナル系を介することを示した。本件により特許（「神経幹細胞の自己複製促進剤およびその使用方法」）を取得した（並木）。また、ニッチ領域の血管内皮細胞からの分泌制御に低分子量Gタンパク質Racが働くことを示した（澤田）。神経生理活性ペプチドであるオピオイドの受容体が血管内皮前駆細胞に発現し、PKA シグナル制御を介して前駆細胞の未分化性維持に寄与することを示した（山下）。以上のように、これまで分子が不明であった血管性ニッチ因子とその制御メカニズムについて、実体解明に向けた大きな進展があった。

### ● 多臓器ワイヤリング

膵 $\alpha$ 細胞から分泌されるグルカゴンのKOマウスを作成し、グルカゴンが膵アルファ細胞周辺環境における血管-神経ワイヤリングにおいて重要な働きを担っていることを示した（林）。迷走神経による膵 $\beta$ 細胞の増殖制御に、血管系が介在する可能性を示した（今井）。膜型プロテアーゼであるナイディライシンのKOマウスを用いて、ナイディライシンが交感神経と効果器官（心臓、血管、褐色脂肪組織）との相互作用を制御することを示した（大野）。脳血液関門の構成・調節因子群について、ショウジョウバエをモデルとした遺伝子スクリーニングを行い、新規因子群を同定した（菅田）。

以上を要約すると、本新学術領域は、多くの課題解明に向けて着実な成果を上げている。さらに体系的・統合的理解の広がりには、単に血管-神経間の相互作用機構の理解につながるだけでなく、多臓器間の構造的・機能的相互作用の理解を目指す「ワイヤリング・バイオロジー」の先駆けとなり、他の関連分野に対しても多大な波及効果をもたらすものと期待できる。

## (7) 研究成果の公表の状況

主な論文一覧 (抜粋) (計画班員の発表論文総数: 66報 公募班員の発表論文総数: 113報)

[A01 血管-神経相互依存性を支える細胞挙動]

(高橋(淑))

1. Saito, D., Takase, Y., Murai, H. and \*Takahashi, Y.: The dorsal aorta initiates a molecular cascade that instructs sympatho-adrenal specification. *Science* 336: 1578-1581 (2012).
2. Macdonald, J., Taylor, L., Sherman, A., Kawakami, K., Takahashi, Y., Sang, H.M. and \*McGrew, M.J.: Efficient genetic modification and germ-line transmission of primordial germ cells using piggyBac and Tol2 transposons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* in press
3. \*Binder, B. J., Landman, K. A., Donald F. Newgreen, D. F., Simkin, J. E., Takahashi, Y. and Zhang, D.: Spatial analysis of multi-species exclusion processes: Application to neural crest cell migration in the embryonic gut. *Bull. Math. Biol.* 74: 474-90 (2012).
4. Adameyko, I., Lallemand, F., Furlan, A., Zinin, N., Aranda, S., Kitambi, S. S., Blanchart, A., Favaro, R., Nicolis, S., Lübke, M., Müller, T., Birchmeier, C., Suter, U., Zaitoun, I., Takahashi, Y. and \*Ernfors, P.: Sox2 and Mitf cross-regulatory interactions consolidate progenitor and melanocyte lineages in the cranial neural crest. *Development* 139: 397-410 (2012).
5. \*Takahashi, Y. (Invited) Rekindling Japan's Spirit. *Science*, Editorial Vol.332:1241 (2011).
6. Yokota, Y., Saito, D., Tadokoro, R. and \*Takahashi, Y.: Genomically integrated transgenes are stably and conditionally expressed in neural crest cell-specific lineages. *Dev. Biol.* 353: 382-395 (2011).
7. Shimokita, E. and \*Takahashi, Y.: Secondary neurulation Fate-mapping and gene manipulation of the neural tube in tail bud. *Dev. Growth Differ.* 53: 401-410 (2011).
8. Yoshino, T., Saito, D., Tadokoro, R. and \*Takahashi, Y.: In vivo gene manipulations of epithelial cell sheets: a novel model to study epithelial-to-mesenchymal transition. *Dev. Growth Differ.* 53: 378-388 (2011).
9. Wang, H., Bonnet, A., Delfini, M.C., Kawakami, K., Takahashi, Y. and \*Duprez, D.: Stable, conditional, and muscle-fiber-specific expression of electroporated transgenes in chick limb muscle cells. *Dev. Dyn.* 240: 1223-1232 (2011).
10. Hou, X., Omi, M., Harada, H., Ishii, S., Takahashi, Y. and \*Nakamura, H. Conditional knockdown of target gene expression by tetracycline regulated transcription of double strand RNA. *Dev. Growth Differ.* 53: 69-75 (2011).
11. Watanabe, T. and \*Takahashi, Y.: Tissue morphogenesis coupled with cell shape changes. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 20: 443-447 (2011).
12. Yoshida, A., Yamaguchi, Y., Nonomura, K., Kawakami, K., Takahashi, Y. and \*Miura, M.: Simultaneous expression of different transgenes in neurons and glia by combining in utero electroporation with Tol2 transposon mediated gene transfer system. *Genes Cells* 15: 501-512 (2010).

(澤本 H22 年度まで)

1. Imaizumi, Y., Sakaguchi, M., Miroshita, T., Ito, M., Poirier, F., Sawamoto, K. and \*Okano, H.: Galectin-1 is expressed in early-type neural progenitor cells and down-regulates neurogenesis in the adult hippocampus. *Mol. Brain* 4:7 (2011).
2. \*Sawamoto, K., Hirota, Y., Alfaro-Cervello, C., Soriano-Navarro, M., He, X., Hayakawa-Yano, Y., Yamada, M., Hikishima, K., Tabata, H., Iwanami, A., Nakajima, K., Toyama, Y., Ito, T., Alvarez-Buylla, A., \*Garcia-Verdugo, J.M. and Okano, H.: Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain. *J. Comp. Neurol.* 519: 690-713 (2011).
3. Shimada, M., Haruta, M., Niida, H., Sawamoto, K. and \*Nakanishi, M.: Protein phosphatase 1g is responsible for dephosphorylation of histone H3 at Thr 11 after DNA damage. *EMBO Rep.* 11: 883-889 (2010).
4. Ikeda, M., Hirota Y, Sakaguchi M, Yamada O, Kida YS, Ogura T, Otsuka T, Okano H, \*Sawamoto K.: Expression and proliferation-promoting role of Diversin in the neuronally committed precursor cells migrating in the adult mouse brain. *Stem Cells* 28: 2017-2026 (2010).
5. Hirota, Y., Meunier, A., Huang, S., Shimozawa, T., Yamada, O., Kida, Y.S., Inoue, M., Ito, T., Kato, H., Sakaguchi, M., Sunabori, T., Nakaya, M.A., Nonaka, S., Ogura, T., Higuchi, H., Okano, H., Spassky, N. and \*Sawamoto, K.: Planar

polarity of multiciliated ependymal cells involves the anterior migration of basal bodies regulated by non-muscle myosin II. *Development* 137: 3037-3046 (2010).

6. Kaneko, N., Marín, O., Koike, M., Hirota, Y., Uchiyama, Y., Wu, J.Y., Lu, Q., Tessier-Lavigne, M., Alvarez-Buylla, A., Okano, H., Rubenstein, J.L. and \*Sawamoto, K.: New neurons clear the path of astrocytic processes for their rapid migration in the adult brain. *Neuron* 67: 213-223 (2010).
7. Mirzadeh, Z., Doetsch, F., Sawamoto, K., Wichterle, H. and \*Alvarez-Buylla, A.: The subventricular zone en-face: wholemount staining and ependymal flow. *J. Vis. Exp.* 2010: May 6;(39). pii: 1938. doi: 10.3791/1938 (2010).
8. Sakaguchi, M., Imaizumi, Y., Shingo, T., Tada, H., Hayama, K., Yamada, O., Morishita, T., Kadoya, T., Uchiyama, N., Shimazaki, T., Kuno, A., Poirier, F., Hirabayashi, J., Sawamoto, K. and \*Okano, H.: Regulation of adult neural progenitor cells by Galectin-1/beta1 Integrin interaction. *J. Neurochem.* 113: 1516-1524 (2010).
9. Guirao, B., Meunier, A., Mortaud, S., Aguilar, A., Corsi, J.M., Strehl, L., Hirota, Y., Desoeuvre, A., Boutin, C., Han, Y.G., Mirzadeh, Z., Cremer, H., Montcouquiol, M., Sawamoto, K. and \*Spassky, N.: Coupling between hydrodynamic forces and planar cell polarity orients mammalian motile cilia. *Nat. Cell Biol.* 12: 341-350 (2010).
10. Oki, K., Kaneko, N., Kanki, H., Imai, T., Suzuki, N., \*Sawamoto, K. and \*Okano, H.: Musashi1 as a marker of reactive astrocytes after transient focal brain ischemia. *Neurosci. Res* 66: 390-395 (2010).

(望月)

1. Fukuhara S, Simmons S, Kawamura S, Inoue A, Orba Y, Tokudome T, Sunden Y, Arai Y, Moriwaki K, Ishida J, Uemura A, Kiyonari H, Abe T, Fukamizu A, Hirashima M, Sawa H, Aoki J, Ishii M, and \*Mochizuki N.: The sphingosine-1-phosphate transporter Spns2 expressed on endothelial cells regulates lymphocyte trafficking in mice. *J. Clin. Invest.* 122: 1416-1426 (2012).
2. Wakayama Y, Miura K., Hisataka S, and \*Mochizuki N.: EphrinA1-EphA2 signal induces compaction and polarization of MDCK cells by inactivating ezrin through negative regulation of RhoA. *J. Biol. Chem.* 286: 44243-53 (2011).
3. Minami M, Koyama T, Wakayama Y, Fukuhara S, and \*Mochizuki N.: EphrinA/EphA signal facilitates insulin-like growth factor-I-induced myogenic differentiation through suppression of the Ras/extracellular signal-regulated kinase 1/2 cascade in myoblast cell lines. *Mol. Biol. Cell* 22: 3508-3519 (2011).
4. Zhang J, Fukuhara S, Sako K, Takenouchi T, Kitani H, Kume T, Koh GY, and \*Mochizuki N.: Angiopoietin-1 /Tie2 Signal Augments Basal Notch Signal Controlling Vascular Quiescence by Inducing Delta-Like 4 Expression through AKT-mediated Activation of {beta}-Catenin. *J. Biol. Chem.* 286: 8055-8066 (2011).
5. Nakano A, Kato H, Watanabe T, Min KD, Yamazaki S, Asano Y, Seguchi O, Higo S, Shintani Y, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Kaibuchi K, Mochizuki N., Kitakaze M, and \*Takashima S.: AMPK controls the speed of microtubule polymerization and directional cell migration through CLIP-170 phosphorylation. *Nat. Cell Biol.* 12: 583-590 (2010).

(榎本(秀))

1. Nishiyama, T., Uesaka, T., Manabe, T., Yonekura, Y., Young, H. M., Newgreen, D. F., Nagasawa, T. and \*Enomoto H.: Trans-mesenteric neural crest cells are the principal source for the colonic enteric nervous system. *Nat. Neurosci.* in press.
2. Nagashimada, M., Ohta, H., Li, C., Nakao, K., Uesaka, T., Brunet, J-F., Amiel, J., Trochet, D., Wakayama, T., and \*Enomoto, H.: Non-polyalanine expansion mutations of PHOX2B dysregulate Sox10 expression and cause autonomic neurocristopathy in mice. *J. Clin. Invest.* in press
3. Patel, A., Harker, N., Moreira-Santos, L., Ferreira, M., Alden, K., Foster, K., Garefalaki, A., Pachnis, P., Andrews, P., Enomoto, H., Milbrandt, J., Pachnis, V., Coles, M. C., Kioussis, D., and \*Veiga-Fernandes, H.: Differential RET signaling responses orchestrate lymphoid and nervous enteric system development. *Science Signal.* in press.
4. Uesaka, T., and \*Enomoto H.: Neural precursor death is central to the pathogenesis of intestinal aganglionosis in Ret hypomorphic mice. *J. Neurosci.* 30: 5211-5218 (2010).
5. Golden, J. P., Hoshi, M., Nassar, M. A., Enomoto, H., Wood, J. N., Milbrandt, J., Gereau, R. W. 4th, Johnson, E. M. Jr, and \*Jain, S.: RET signaling is required for survival and normal function of nonpeptidergic nociceptors. *J. Neurosci.* 30: 3983-3994 (2010).

(久保田)

1. Okuno, Y., Nakamura-Ishizu, A., Otsu, K., Suda, T and \*Kubota, Y. Pathological neoangiogenesis depends on oxidative stress regulation by ATM. *Nat. Med.* in press.
2. Nakamura-Ishizu, A., Okuno, Y., Omatsu, Y., Okabe, K., Morimoto, J., Uede, T., Nagasawa, T., Suda, T. and \*Kubota, Y. Extracellular matrix protein Tenascin-C is required in the bone marrow microenvironment primed for hematopoietic regeneration. *Blood* 119: 5429-5437 (2012).
3. Nakamura-Ishizu, A., Kurihara, T., Okuno, Y., Ozawa, Y., Kishi, K., Goda, N., Tsubota, K., Okano, H., Suda, T. and \*Kubota, Y. The formation of an angiogenic astrocyte template is regulated by the neuroretina in a HIF-1-dependent manner. *Dev. Biol.* 363: 106-14 (2012).
4. Okuno, Y., Nakamura-Ishizu, A., Kishi, K., Suda, T. and \*Kubota, Y. Bone marrow-derived cells serve as pro-angiogenic macrophages but not endothelial cells in wound healing. *Blood* 117: 5264-72 (2011).
5. \*Kubota, Y., Takubo K, Hirashima, M., Nagoshi, N., Kishi, K., Okuno, Y., Nakamura-Ishizu, A., Sano, K., Murakami, M., Ema, M., Omatsu, Y., Takahashi, S., Nagasawa, T., Shibuya, M., Okano, H. and \*Suda, T. Isolation and function of mouse tissue resident vascular precursors marked by myelin protein zero. *J. Exp. Med.* 208: 949-60 (2011).
6. Kurihara, T., Kubota, Y. (equally first author), Ozawa, Y., Takubo, K., Noda, K., Simon, M.C., Johnson, R.S., Suematsu, M., Tsubota, K., Ishida, S., Goda, N., \*Suda, T. and \*Okano, H. von Hippel-Lindau protein regulates transition from fetal to adult circulatory system in retina. *Development* 137: 1563-1571 (2010).

(永田)

1. Ito H, Morishita R, Sudo K, Nishimura VY, Inaguma Y, Iwamoto I, and \*Nagata K: Biochemical and morphological characterization of MAGI-1 in the neuronal tissue. *J. Neurosci. Res.* in press
2. Yamauchi M, Sudo K, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Murai T, Kajita K, Ishizuka T and \*Nagata K: Localization of a multi-domain adaptor proteins, p140Cap and vinexin, in the pancreatic islet of a spontaneous diabetes mellitus model, Otsuka-Long-Evans-Tokushima Fatty rats. *Med. Mol. Morphol.* in press
3. Murase K, Ito H, Kanoh H, Sudo K, Iwamoto I, Morishita R, Soubeyran P, Seishima M, and \*Nagata K: Cell biological characterization of a multi-domain adaptor protein, ArgBP2, in epithelial NMuMG cells, and identification of a novel short isoform. *Med. Mol. Morphol.* 45:22-28 (2012).
4. Ito H, Morishita R, Shinoda T, Iwamoto I, Sudo K, Okamoto K, and \*Nagata K: Dysbindin-1, a schizophrenia-related molecule, is involved in the regulation of neuronal dendritic development. *Mol. Psychiatry* 15: 969 (IMAGE) (2010).
5. Shinoda T, Ito H, Sudo K, Iwamoto I, Morishita R, and \*Nagata K: Septin 14 is involved in cortical neuronal migration via interaction with Septin 4. *Mol. Biol. Cell* 21: 1324-1334 (2010).

(江藤)

1. Kim, S. K, Eto, K., and \*Nabekura, J.: Synaptic Structure and Function in the Mouse Somatosensory Cortex during Chronic Pain: In Vivo Two-Photon Imaging. *Neural. Plast.* 2012: 640259. (2012).
2. Eto, K., Kim, S. K., Nabekura, J., and \*Ishibashi, H.: Taltirelin, a thyrotropin-releasing hormone analog, alleviates mechanical allodynia through activation of descending monoaminergic neurons in persistent inflammatory pain. *Brain Res.* 1414: 50-57. (2011)
3. Eto, K., Wake, H., Watanabe, M., Ishibashi, H., Noda, M., Yanagawa, Y., and \*Nabekura, J.: Inter-regional Contribution of Enhanced Activity of the Primary Somatosensory Cortex to the Anterior Cingulate Cortex Accelerates Chronic Pain Behavior. *J. Neurosci.* 31:7 631-7636 (2011).

(高橋(弘))

1. Yoshihara, S., Takahashi, H., Nishimura, N., Naritsuka, H., Shirao, T., Hirai, H., Yoshihara, Y., Mori, K., Stern, P.L., and \*Tsuboi, A.: 5T4 Glycoprotein regulates the sensory input-dependent development of a specific subtype of newborn interneurons in the mouse olfactory bulb. *J. Neurosci.* 32: 2217-2226 (2012).
2. Takahashi, H., Yoshihara, S., Nishizumi, H., and \*Tsuboi, A.: Neuropilin-2 is required for the proper targeting of ventral glomeruli in the mouse olfactory bulb. *Mol. Cell. Neurosci.* 44: 233-245 (2010).

(山本)

1. Aoki Y, Hatakeyama N, Yamamoto S, Kinoshita H, Matsuda N, Hattori Y, and Yamazaki M: Role of ion channels in sepsis-induced atrial tachyarrhythmias in guinea pigs. *Br. J. Pharmacol.* 166: 390-400 (2012).

- Ikutani M, Yanagibashi T, Ogasawara M, Tsuneyama K, Yamamoto S, Hattori Y, Kouro T, Itakura A, Nagai Y, Takaki S, and Takatsu K: Identification of innate IL-5-producing cells and their role in lung eosinophil regulation and antitumor immunity. *J. Immunol.* 188: 703-713 (2012).
- Matsui-Hirai H, Hayashi T, Yamamoto S, Ina K, Maeda M, Kotani H, Iguchi A, Ignarro LJ, and Hattori Y: Dose-dependent modulatory effects of insulin on glucose-induced endothelial senescence in vitro and in vivo: a relationship between telomeres and nitric oxide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 337: 591-599 (2011).
- Takano K, Yamamoto S, Tomita K, Takashina M, Yokoo H, Matsuda N, Takano Y, and Hattori Y: Successful treatment of acute lung injury with pitavastatin in septic mice: potential role of glucocorticoid receptor expression in alveolar macrophages. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 336: 381-390 (2011).

(出口)

- \*Deguchi, T., Fujimori, KE., Kawasaki, T., Maruyama, K., and Yuba, S.: In vivo visualization of the lymphatic vessels in pFLT4-EGFP transgenic medaka. *Genesis* in press.

(森田)

- Takaichi, R., Odagaki, S., Kumanogoh, H., Nakamura, S., Morita, M., and \*Maekawa, S.: Inhibitory effect of NAP-22 on the phosphatase activity of synaptojanin-1. *J. Neurosci. Res.* 90: 21-27 (2011).
- Morita, M. and Kudo, Y. (2010). Growth factors upregulate astrocyte [Ca(2+)](i) oscillation by increasing SERCA2b expression. *Glia* 58: 1988-1995 (2010).

(浅井)

- Ishida-Takagishi, M., \*Enomoto, A., Asai, N., Ushida, K., Watanabe, T., Hashimoto, T., Kato, T., Weng, L., Matsumoto, S., Asai, M., Murakumo, Y., Kaibuchi, K., Kikuchi, A., and \*Takahashi, M.: The Dishevelled-associating protein Daple controls the non-canonical Wnt/Rac pathway and cell motility. *Nat. Commun.* 3: 859 (2012).
- Wang, Y., Kaneko, N., Asai, N., Enomoto, A., Isotani-Sakakibara, M., Kato, T., Asai, M., Murakumo, Y., Ota, H., Hikita, T., Namba, T., Kuroda, K., Kaibuchi, K., Ming, G. L., Song, H., Sawamoto, K., and \*Takahashi, M.: Girdin is an intrinsic regulator of neuroblast chain migration in the rostral migratory of the postnatal brain. *J. Neurosci.* 31: 8109-22 (2011).
- Saito S, Murakumo Y, Tsuzuki T, Dambara A, Kato T, Enomoto A, Asai N, Maruyama S, Matsuo S, and \*Takahashi M.: Analysis of glial cell line-derived neurotrophic factor-inducible zinc finger protein 1 expression in human diseased kidney. *Hum. Pathol.* 42: 848-58. (2011).
- Matsushita E, Asai N, Enomoto A, Kawamoto Y, Kato T, Mii S, Maeda K, Shibata R, Hattori S, Hagikura M, Takahashi K, Sokabe M, Murakumo Y, Murohara T, and \*Takahashi M.: Protective role of Gipe, a Girdin family protein, in endoplasmic reticulum stress responses in endothelial cells. *Mol. Biol. Cell.* 22: 736-47 (2011).
- Ohgami N, Ida-Eto M, Shimotake T, Sakashita N, Sone M, Nakashima T, Tabuchi K, Hoshino T, Shimada A, Tsuzuki T, Yamamoto M, Sobue G, Jijiwa M, Asai N, Hara A, Takahashi M, and \*Kato M.: c-Ret-mediated hearing loss in mice with Hirschsprung disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107: 13051-6 (2010).

(大久保)

- Okubo, T., Kawamura, A., Takahashi, J., Yagi, H., Morshima, M., Matsuoka, R. and \*Takada, S.: Ripply3, a Tbx1 repressor, is required for development of the pharyngeal apparatus and its derivatives. *Development* 138: 339-348 (2011).

(東海林)

- Imai H, Oomiya Y, Kikkawa S, Shoji W, Hibi M, Terashima T, and \*Katsuyama Y.: Dynamic changes in the gene expression of zebrafish Reelin receptors during embryogenesis and hatching period. *Dev. Growth Differ.* 54: 253-263 (2012).
- Tanaka, H., Nojima, Y., Shoji, W., Sato, M., Nakayama, R., Ohshima, T., and \*Okamoto, H.: Islet1 selectively promotes peripheral axon outgrowth in Rohon-Beard primary sensory neurons, *Dev. Dyn.* 240: 9-22 (2011).

(木戸屋)

- Kidoya, H., Kunii, N., Naito, H., Muramatsu, F., Okamoto, Y., Nakayama, T. and \*Takakura, N.: The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy. *Oncogene* in press.

2. Sakimoto, S., Kidoya, H., Naito, H., Kamei, M., Sakaguchi, H., Goda, N., Fukamizu, A., Nishida, K. and \*Takakura N.: A role for endothelial cells in promoting the maturation of astrocytes through the apelin/APJ system in mice. *Development* 139: 1327-1335 (2012).
3. Naito, H., Kidoya, H., Sakimoto, S., Wakabayashi, T. and \*Takakura, N.: Identification and characterization of a resident vascular stem/progenitor cell population in preexisting blood vessels. *EMBO J.* 31: 842-855 (2011).
4. Kidoya, H., Naito, H., and \*Takakura, N.: Apelin induces enlarged and nonleaky blood vessels for functional recovery from ischemia. *Blood* 115: 3166-3174 (2010).

(林)

1. Watanabe, C., Seino, Y., Miyahira, H., Yamamoto, M., Fukami, A., Ozaki, N., Takagishi, Y., Sato, J., Fukuwatari, T., Shibata, K., Oiso, Y., Murata, Y., and \*Hayashi, Y.: Remodeling of hepatic metabolism and hyperaminoacidemia in mice deficient in proglucagon-derived peptides. *Diabetes* 61: 74-84 (2012).
2. \*Hayashi, Y.: Metabolic impact of glucagon deficiency. *Diabetes Obes. Metab.* 13(S1): 151-157 (2011).

#### [A02血管-神経相互依存性を支える分子]

(榎本(和))

1. \*Emoto, K.: Signaling mechanisms that coordinate the development and maintenance of dendritic fields. *Curr. Opin. Neurobiol.* (Invited Review) in press.
2. Enelंगा, K., Briona, L., Pintob, V., Pinhob, M. J., Mochizuki, N., Emoto, K., S. Patricio, and \*Bertorello, A. M.: Salt-inducible kinase 1 regulates E-cadherin expression and intercellular junction stability. *FASEB J.* in press.
3. Lee, S., Uchida, Y., Emoto, K., Umeda, M., Kuge, O., Taguchi, T., and \*Arai, H.: Impaired retrograde membrane traffic in a mutant CHO cell defective in phosphatidylserine synthesis. *Genes Cells* in press.
4. Fujioka, H., Dairyo, Y., Yasunaga, K. and \*Emoto, K.: Neural functions of matrix metalloproteinases: plasticity, neurogenesis, and disease. *Biochem. Res. Int.* (Invited Review) 2012: 789083 (2012).
5. \*Emoto, K.: Dendrite remodeling in development and disease. *Dev. Growth Differ.* (Invited Review) 53: 277-286 (2011).
6. \*Emoto, K.: The growing role of the Hippo-NDR kinase signaling in neuronal development and disease. *J. Biochem.* (Invited Review) 150: 133-141 (2011).
7. Morikawa, R., Kanamori, T., Yasunaga, K., and \*Emoto, K.: Different levels of the TRIM protein Asap regulate distinct axonal projections of *Drosophila* sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108: 19389-19394 (2011).
8. Fang, X., Lu, Q., Emoto, K., and \*Adler, P. N.: The *Drosophila* Furry protein interacts with Trc and is highly mobile in vivo. *BMC Dev. Biol.* 10: 40 (2010).
9. Yasunaga, K., Kanamori T., Morikawa, R., Suzuki, E., and \*Emoto, K.: Dendrite reshaping of adult *Drosophila* sensory neurons requires matrix metalloproteinase-mediated modification of the basement membranes. *Dev. Cell* 18: 621-632 (2010).

(関口)

1. Sato-Nishiuchi, R., Nakano, I., Ozawa, A., Sato, Y., Takeichi, M., Kiyozumi, D., Yamazaki, K., Yasunaga, T., Futaki, S. and \*Sekiguchi, K.: Polydom/SVEP1 is a ligand for integrin $\alpha$ 9 $\beta$ 1. *J. Biol. Chem.* (May 31, e-published)
2. Kiyozumi, D., Takeichi, M., Nakano, I., Sato, Y., Fukuda, T., and \*Sekiguchi, K.: Basement membrane assembly of the integrin $\alpha$ 8 $\beta$ 1 ligand nephronectin requires Fraser syndrome-associated proteins. *J. Cell Biol.* 197: 677-689 (2012).
3. Fujita, M., Ieguchi, K., Davari, P., Yamaji, S., Taniguchi, Y., Sekiguchi, K., Takada, Y. K., and \*Takada, Y.: Cross-talk between integrin  $\alpha$ 6 $\beta$ 4 and insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R) through direct  $\alpha$ 6 $\beta$ 4 binding to IGF1 and subsequent  $\alpha$ 6 $\beta$ 4-IGF1-IGF1R ternary complex formation in anchorage-independent conditions. *J. Biol. Chem.* 287: 12491-12500 (2012).
4. Sengle, G., Tsutsui, K., Keene, D. R., Tufa, S. F., Carlson, E. J., Charbonneau, N. L., Ono, R. N., Sasaki, T., Wirtz, M. K., Samples, J. R., Fessler, L.I., Fessler, J.H., Sekiguchi, K., Hayflick, S. J., and \*Sakai, L. Y.: Microenvironmental regulation by fibrillin-1. *PLoS Genet.* e1002425 (2012).
5. Fusaoka-Nishioka, E., Shimono, C., Taniguchi, Y., Togawa, A., Yamada, A., Inoue, E., Onodera, H., Sekiguchi, K., and

- \*Imai, T.: Differential effects of laminin isoforms on axon and dendrite development in hippocampal neurons. *Neurosci. Res.* 71: 421-426 (2011).
6. \*Saito, M., Kurokawa, M., Oda, M., Oshima, M., Tsutsui, K., Kosaka, K., Nakao, K., Ogawa, M., Manabe, R., Suda, N., Ganjargal, G., Hada, Y., Noguchi, T., Teranaka, T., Sekiguchi, K., Yoneda, T., and Tsuji, T.: ADAMTSL6 $\beta$ rescues fibrillin-1 microfibril disorder in Marfan syndrome mouse model through the promotion of fibrillin-1 assembly. *J. Biol. Chem.* 286: 38602-38613 (2011).
  7. Kiyozumi, D., Nakano, I., Takahashi, K. L., Hojo, H., Aoyama, H., and \*Sekiguchi, K.: Fused pulmonary lobes is a rat model of human Fraser syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 411: 440-444 (2011).
  8. Goyal, A., Pal, N., Concannon, M., Paul, M., Doran, M., Poluzzi, C., Sekiguchi, K., Whitelock, J. M., Neill, T., and \*Iozzo, R. V.: Endorepellin, the angiostatic module of perlecan, interacts with both the  $\alpha 2\beta 1$  integrin and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2): a dual receptor antagonism. *J. Biol. Chem.* 286: 25947-25962 (2011).
  9. Kiyozumi, D., Osada, A., Sugimoto N., Weber, C. N., Ono, Y., Imai, T., Okada, A., and \*Sekiguchi, K.: Identification of genes expressed during hair follicle induction. *J. Dermatol.* 38: 674-679 (2011).
  10. Xhabija, B., Taylor, G. S., Fujibayashi, A., Sekiguchi, K., and \*Vacratsis, P. O.: Receptor mediated endocytosis 8 is a novel PI(3)P binding protein regulated by myotubularin-related 2. *FEBS Lett.* 585: 1722-1728 (2011).
  11. Eiraku, M., Takata, N., Ishibashi, H., Kawada, M., Sakakura, E., Okuda, S., Sekiguchi, K., Adachi, T., and \*Sasai, Y.: Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature* 472: 51-56 (2011).
  12. Fujiwara, H., Ferreira, M., Donati, G., Marciano, D. K., Linton, J. M., Sato, Y., Hartner, A., Sekiguchi, K., Reichardt, L. F., and \*Watt, F. M.: The basement membrane of hair follicle stem cells is a muscle cell niche. *Cell*, 144: 577-589 (2011).
  13. Li, S., Shimono, C., Norioka, N., Nakano, I., Okubo, T., Yagi, Y., Hayashi, M., Sato, Y., Fujisaki H., Hattori, S., Sugiura, N., Kimata, K., and \*Sekiguchi, K.: Activin A binds to perlecan through its pro-region that has heparin/heparan sulfate-binding activity. *J. Biol. Chem.* 285:36645-36655 (2010).
  14. Ieguchi, K., Fujita, M., Ma, Z., Davari, P., Taniguchi, Y., Sekiguchi, K., Wang, B., Takada, Y., and \*Takada, Y.: Direct binding of the EGF-like domain of neuregulin-1 to integrins  $\alpha v\beta 3$  and  $\alpha 6\beta 4$  is involved in neuregulin-1/ErbB signaling. *J. Biol. Chem.* 285: 31388-31398 (2010).
  15. Uchiyama, Y., Sakaguchi, M., Terabayashi, T., Inenaga, T., Inoue, S., Kobayashi, C., Oshima, N., Kiyonari, H., Nakagata, N., Sato, Y., Sekiguchi, K., Miki, H., Fujimura, S., Tanaka, S., and \*Nishinakamura, R.: Kif26b, a kinesin family gene, regulates adhesion of the embryonic kidney mesenchyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 9240-9245 (2010).
  16. Carney, T. J., Feitosa, N. M., Sonntag, C., Slanche, K., Kluger, J., Kiyozumi, D., Gebauer, J., Talbot, J. C., Kimmel, C. B., Sekiguchi, K., Wagener, R., Schwarz, H., Ingham, P. W., and \*Hammerschmidt, M.: Genetic analysis of fin development in zebrafish identifies furin and hemicentin1 as potential novel Fraser syndrome disease genes. *PLoS Genet* 15: e1000907 (2010).

(瀬原)

1. Frohlich, C., Nehammar, C., Albrechtsen, R., Kribqvist, P., Kveiborg, M., Sehara-Fujisawa, A., Mercurio, A. M. and \*Wewer, U. M.: ADAM12 produced by tumor cells rather than stromal cells accelerates breast tumor progression. *Mol. Cancer Res.* 9: 1449-61.(2011).
2. Kurisaki, T., Masuda, A., Nakagiri, S., Hayata, Y., Kuhara, M., Kishi, Y. and \*Sehara-Fujisawa, A.: Generation of a monoclonal antibody reactive to pre-fusion myocytes. *J. Muscle Res. Cell. Motil.* 32: 31-38 (2011).
3. Sunadome, K., Yamamoto, T., Ebisuya, M., Kondoh, K., Sehara-Fujisawa, A., and \*Nishida, E.: ERK5 regulates muscle cell fusion through Klf transcription factors. *Dev. Cell* 20: 192-205. (2011)
4. Iida, A., Sakaguchi, K., Sato, K., Sakurai, H., Nishimura, D., Iwaki, A., Takeuchi, M., Kobayashi, M., Misaki, K., Yonemura, S., Kawahara, A., and \*Sehara-Fujisawa, A.: Metalloprotease-dependent onset of blood circulation in zebrafish. *Curr. Biol.* 20:1110-6 (2010).

(太田)

1. Song, X., Sato, Y., Felemban, A., Ito, A., Hossain, M., Ochiai, H., Yamamoto, T., Sekiguchi, K., Tanaka, H. and \*Ohta,

K. Equarin is involved as an FGF signaling modulator in chick lens differentiation. *Dev. Biol.* in press.

- Ahmed, G., Shinmyo, Y., Ohta, K., Islam, S.M., Hossain, M., Naser, I.B., Riyadh, A., Su, Y., Zhang, S., Tessier-Lavigne, M. and \*Tanaka, H. Draxin inhibits axonal outgrowth through the netrin receptor DCC. *J. Neurosci.* 31: 14018-14023 (2011).
- \*Ohta, K. Ito, A., Kuriyama, S., Lupo, G., Kosaka, M., Ohnuma, S., Nakagawa, S. and Tanaka, H. Tsukushi functions as a Wnt signaling inhibitor by competing with Wnt2b for binding to Frizzled4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108: 14962-14967 (2011).

(依馬)

- Takase, H, Matsumoto, K, Yamadera, R, Kubota, Y, Otsu, A, Suzuki, R, Ishitobi, H, Mochizuki, H, Kojima, T, Takano, S, Uchida, K, Takahashi, S, and \*Ema, M.: Genome-wide identification of endothelial cell-enriched genes in the mouse embryo. *Blood* Apr 25. [Epub ahead of print]
- Matsumoto, K, Azami, T, Otsu, A, Takase, H, Ishitobi, H, Tanaka, J, Miwa, Y, Takahashi, S, and \*Ema, M.: *Genesis*. 2012 Apr 5. doi: 10.1002/dvg.22031. [Epub ahead of print]
- Ishitobi, H, Wakamatsu, A, Liu, F, Azami, T, Hamada, M, Matsumoto, K, Kataoka, H, Kobayashi, M, Choi, K, Nishikawa, S, -I, Takahashi, S, and \*Ema, M.: Molecular basis for Flk1 expression in hemato-cardiovascular progenitors in the mouse. *Development* 138:5357-5368 (2011)
- Hishida, T, Nozaki, Y, Nakachi, Y, Mizuno, Y, Okazaki, Y, Ema, M., Takahashi, S, Nishimoto, M, and \*Okuda, A.: Indefinite Self-renewal of ESCs through Myc/Max transcriptional complex-independent mechanisms. *Cell Stem Cell* 9:37-49 (2011).
- Ishitobi, H., Matsumoto, K., Azami, T., Itoh, F., Itoh, S., Takahashi, S., and \*Ema, M.: Flk1-GFP BAC Tg mice: an animal model for the study of blood vessel development. *Exp. Animals* 59: 615-622 (2010).

(岸本)

- Mao Y, Tokudome T, Otani K, \*Kishimoto I., Nakanishi M, Hosoda H, Miyazato M, and Kangawa K.: Ghrelin prevents incidence of malignant arrhythmia after acute myocardial infarction through vagal afferent nerves. *Endocrinology* in press.
- Schwenke DO, Tokudome T, \*Kishimoto I., Horio T, Cragg PA, Shirai M, and Kangawa K. : One dose of ghrelin prevents the acute and sustained increase in cardiac sympathetic tone after myocardial infarction. *Endocrinology* 153: 2436-2443 (2012).
- \*Kishimoto I., Tokudome T, Nakao K, and Kangawa K.: Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. *FEBS J.* 278: 1830-1841 (2011).
- Sugisawa T, \*Kishimoto I., Kokubo Y, Nagumo A, Makino H, Miyamoto Y, and Yoshimasa Y.: Visceral fat is negatively associated with B-type natriuretic peptide levels in patients with advanced type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 89: 174-180 (2010).
- Sugisawa T, \*Kishimoto I., Kokubo Y, Makino H, Miyamoto Y, and Yoshimasa Y.: Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population: the Suita Study. *Endocr. J.* 57: 727-733 (2010).

(今井)

- Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, Ishigaki Y, Yamada T, Imai J., Uno K, Gao J, Kaneko K, Shimosawa T, Asano T, Fujita T, Oka Y, and \*Katagiri H: Blockade of the nuclear factor-kappaB pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans. *Circulation* 125:1122-1133 (2012).
- Uno K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J., Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Matsusue K, Yamazaki T, Oka Y, and \*Katagiri H: Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ -fat-specific protein 27 pathway contributes to obesity-related hypertension via afferent vagal signals. *Eur. Heart J.* 33: 1279-1289 (2011).
- Gao J, Ishigaki Y, Yamada T, Kondo K, Yamaguchi S, Imai J., Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oyadomari S, Mori M, Oka Y, and \*Katagiri H: Involvement of endoplasmic stress protein C/EBP homologous protein in arteriosclerosis acceleration with augmented biological stress responses. *Circulation* 124:830-839 (2011).
- Suzuki T, Imai J(Co-First author), Yamada T, Ishigaki Y, Kaneko K, Uno K, Hasegawa Y, Ishihara H, Oka Y, and



\*Katagiri H: Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic beta-cells: potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway. *Diabetes* 60:537-547 (2011).

(山下)

1. Yamamizu K, Fujihara M, Tachibana M, Katayama S, Takahashi A, Hara E, Imai H, Shinkai Y, and \*Yamashita JK: Protein kinase A determines timing of early differentiation through epigenetic regulation with G9a. *Cell Stem Cell* in press.
2. Yamamizu K, Matsunaga T, Katayama S, Kataoka H, Takayama N, Eto K, Nishikawa SI, and \*Yamashita JK: PKA/CREB signaling triggers initiation of endothelial and hematopoietic cell differentiation via Etv2 induction. *Stem Cells* 30: 687-696 (2012).
3. Kuzumaki N, Suzuki A, Narita M, Hosoya T, Nagasawa A, Imai S, Yamamizu K, Morita H, Nagase H, Okada Y, Okano HJ, Yamashita JK, Okano H, Suzuki T, and Narita M.: Effect of  $\kappa$ -opioid receptor agonist on the growth of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells. *Br. J. Cancer* 106: 1148-1152 (2012).
4. Yamamizu K, Furuta S, Katayama S, Narita M, Kuzumaki N, Imai S, Nagase H, Suzuki T, \*Narita M, and \*Yamashita JK: The kappa opioid system regulates endothelial cell differentiation and pathfinding in vascular development. *Blood* 118: 775-785 (2011).
5. Yamamizu K, Matsunaga T, Uosaki H, Fukushima H, Katayama S, Hiraoka-Kanie M, Mitani K, and \*Yamashita JK: Convergence of Notch and  $\beta$ -catenin signaling induces arterial fate in vascular progenitors. *J. Cell Biol*, 189: 325-338 (2010).

(森戸)

1. Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, Kikuta K, Takagi Y, Harada KH, Fujiyama A, Herzig R, Krschek B, Zou L, Kim JE, Kitakaze M, Miyamoto S, Nagata K, \*Hashimoto N, and \*Koizumi A.: Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* 6: e22542 (2011).

(菅田)

1. Kanda H, Igaki T, Okano H, and \*Miura M.: Conserved metabolic energy production pathways govern Eiger/TNF-induced nonapoptotic cell death. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 108: 18977-82 (2011).

(村松)

1. Sanuki, R., Onishi, A., Koike, C., Muramatsu, R., Watanabe, S., Muranishi, Y, Irie, S., Ueno, S., Koyasu, T., Matsui, R., Cherasse, Y., Urade, Y., Watanabe, D., Kondo, M., Yamashita, T. and \*Furukawa, T.: miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. *Nat. Neurosci.* 14: 1125-1134 (2011).
2. Muramatsu, R., Kubo, T., Mori, M., Nakamura, Y., Fujita, Y., Akutsu, T., Okuno, T., Taniguchi, J., Kumanogoh, A., Yoshida, M., Mochizuki, H., Kuwabara, S. and \*Yamashita, T.: RGMa modulates T cell responses and is involved in autoimmune encephalomyelitis. *Nat. Med.* 17: 488-494 (2011).

(大野)

1. Kanda K, Komekado H, Sawabu T, Ishizu S, Nakanishi Y, Nakatsuji M, Akitake-Kawano R, Ohno M, Hiraoka Y, Kawada M, Kawada K, Sakai Y, Matsumoto K, Kunichika M, Kimura T, \*Seno H, \*Nishi E, and Chiba T.: Nardilysin and ADAM proteases promote gastric cancer cell growth by activating intrinsic cytokine signaling via enhanced ectodomain shedding of TNF- $\alpha$ . *EMBO Mol. Med.* 4: 396-411 (2012).

(中原)

1. Mori, A., Hanada, M., Sakamoto, K., \*Nakahara, T., and Ishii, K.: Noradrenaline contracts rat retinal arterioles via stimulation of  $\alpha$ 1A- and  $\alpha$ 1D-adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 673: 65-69 (2011).
2. Mori, A., Suzuki, S., Sakamoto, K., \*Nakahara, T., and Ishii, K.: Vasodilation of retinal arterioles induced by activation of BK<sub>Ca</sub> channels is attenuated in diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.* 669: 94-99 (2011).
3. Mori, A., Suzuki, S., Sakamoto, K., \*Nakahara, T., and Ishii K.: BMS-191011, an opener of large-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated potassium channels, dilates rat retinal arterioles in vivo. *Biol. Pharm. Bull.* 34: 150-152 (2011).
4. Mori, A., Suzuki, S., Sakamoto, K., \*Nakahara, T., and Ishii, K.: Role of calcium-activated potassium channels in acetylcholine-induced vasodilation of rat retinal arterioles in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 383:

27-34 (2011).

5. Ueda, K., \*Nakahara, T., Hoshino, M., Mori, A., Sakamoto, K., and Ishii, K.: Retinal blood vessels are damaged in a rat model of NMDA-induced retinal degeneration. *Neurosci. Lett.* 485: 55-59 (2010).

(渡部)

1. Mihira, H., Suzuki, H.I., Akatsu, Y., Yoshimatsu, Y., Igarashi, T., Miyazono, K., and \*Watabe, T.: TGF- $\beta$ -induced mesenchymal transition of MS-1 endothelial cells requires Smad-dependent cooperative activation of Rho signals and MRTF-A. *J. Biochem.* 143: 199-206 (2012).
2. Azuma, K., Urano, T., Watabe, T., Ouchi, Y., and \*Inoue, S.: PROX1 suppresses vitamin K-induced transcriptional activity of steroid and xenobiotic receptor. *Genes Cells* 16: 1063-1070 (2011).
3. Yoshimatsu, Y., Yamazaki, T., Mihira, H., Itoh, T., Suehiro, J., Yuki, K., Harada, K., Morikawa, M., Iwata, C., Minami, T., Morishita, Y., Kodama, T., Miyazono, K., and \*Watabe, T.: Ets family members induce lymphangiogenesis through physical and functional interaction with Prox1. *J. Cell Sci.* 124: 2753-2762 (2011).
4. Takahashi, S., Watanabe, T., Okada, M., Inoue, K., Ueda, T., Takada, I., Watabe, T., Yamamoto, Y., Fukuda, T., Nakamura, T., Akimoto, C., Fujimura, T., Hoshino, M., Imai, Y., Metzger, D., Miyazono, K., Minami, Y., Chambon, P., Kitamura, T., Matsumoto, T., and \*Kato, S.: Noncanonical Wnt signaling mediates androgen-dependent tumor growth in a mouse model of prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108: 4938-4943 (2011).
5. Suzuki, Y., Ohga, N., Morishita, Y., Hida, K., Miyazono, K., and \*Watabe, T.: BMP-9 induces proliferation of multiple types of endothelial cells in vitro and in vivo. *J. Cell Sci.* 123:1684-1692 (2010).

(力武)

1. Rikitake, Y., Mandai, K., \*Takai, Y.: Nectins in adhesion of different types of cells. *J. Cell Sci.* in press.
2. Kurogane, Y., Miyata, M., Kubo, Y., Nagamatsu, Y., Kundu, R., Uemura, A., Ishida, T., Quertermous, T., Hirata, K., and \*Rikitake, Y.: FGD5 mediates pro-angiogenic action of vascular endothelial growth factor in human vascular endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 32: 988-996 (2012).
3. Kinugasa, M., Amano, H., Satomi-Kobayashi, S., Nakayama, K., Miyata, M., Kubo, Y., Nagamatsu, Y., Kurogane, Y., Kureha, F., Yamana, S., Hirata, K., Miyoshi, J., Takai, Y., and \*Rikitake, Y.: Necl-5/poliovirus receptor interacts with VEGFR2 and regulates VEGF-induced angiogenesis. *Circ. Res.* 110: 716-726 (2012).
4. Rikitake, Y., \*Takai, Y.: Directional cell migration: Regulation by small G proteins, nectin-like molecule-5, and afadin. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 287: 97-143 (2011).
5. Tawa, H., \*Rikitake, Y., Takahashi, M., Amano, H., Miyata, M., Satomi-Kobayashi, S., Kinugasa, M., Nagamatsu, Y., Majima, T., Ogita, H., Miyoshi, J., Hirata, K., and \*Takai, Y.: Role of afadin in vascular endothelial growth factor- and sphingosine 1-phosphate-induced angiogenesis. *Circ. Res.* 106: 1731-1742 (2010).

## ホームページ

2010年9月に本領域ホームページを作成(<http://develop.zool.kyoto-u.ac.jp/neurovascular/>)し、研究の概要、発表論文等の公開の場として活用している。また、班員の学会報告や新聞テレビ報道を定期的にアップデートし、本領域の最新の活動を発信している。

## 公開発表

国内外での主催したシンポジウムの開催状況やセミナーの状況

### [A01 血管-神経相互依存性を支える細胞挙動]

(高橋(淑))

1. 第46回日本発生物学会-第65回日本発生物学会合同大会(大会主催)。2012年5月29日-31日 2012年 神戸市 参加者数 1,200名
2. 奈良先端科学技術大学院大学創立20周年記念関連事業 国際シンポジウム Top Runners: ~Women's Life in Science~ 時代を切り拓く女性研究者, 男女共同参画室, GCOE 共催(シンポジウムオーガナイザー) 2012年1月18-19日, 奈良県新公会堂, 奈良市 参加者数 400名
3. 「血管と神経」領域キックオフミーティング(シンポジウムオーガナイザー) 2010年9月13日, 大阪市 参加者数 109名

4. 「血管と神経」領域第1回班会議（シンポジウムオーガナイザー） 2011年1月17日-19日 神戸市 参加者数53名
5. 「血管と神経」領域第2回班会議（シンポジウムオーガナイザー） 2011年8月18日-20日 阿蘇市 参加者数53名  
(澤本 H22年度まで)

1. 第10回日本再生医療学会, シンポジウム「神経再生医療の最前線」企画: 澤本和延・出澤真理 (シンポジウムオーガナイザー) 2011.3.1, 京王プラザホテル、約100名

(望月)

1. 第2回太平洋血管生物学シンポジウム、サテライトシンポジウム (シンポジウムオーガナイザー) 2011年11月3日 (大阪大学、銀杏会館、参加者数150名)

#### [A02 血管-神経相互依存性を支える分子]

(榎本(和))

1. 原田彰宏・榎本和生:「細胞生物学はダイナミックな発生プロセスをどこまで解き明かすことができるのか?」第63回日本細胞生物学大会 (シンポジウムオーガナイザー) (札幌 2011年6月29日) 参加者数250名
2. 榎本和生・深田正紀:「脳神経回路の可塑的動態」生理研研究会 (シンポジウムオーガナイザー) (岡崎 2011年6月16-17日) 参加者数100名

(関口)

1. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「幹細胞を制御する環境因子の分子基盤: 細胞-基質間・細胞-細胞間接着による幹細胞の制御機構」開催日時: 平成23年11月30日~平成23年12月1日 場所: 大阪大学蛋白質研究所講堂 参加者数120名

(瀬原)

1. British Society for Developmental Biology, British Society for Cell Biology, and Japanese Society of Developmental Biologists Joint Spring Meeting (日本側オーガナイザー) (2012. 4. 15-18 University of Warwick, UK)
2. シンポジウム「モデル生物が拓く体づくりのメカニズム」(Model Animals Open Up Novel Aspects of Our Body Plan) 第84回日本生化学会大会 (シンポジウムオーガナイザー) (京都 2011年9月21日)

#### 招待講演

##### [A01 血管-神経相互依存性を支える細胞挙動]

(高橋(淑))

1. 高橋淑子: 「発生における管組織の形成: 伸展と上皮の協調メカニズム」 第1回国内公開シンポジウム-動く細胞と場を読む- 文部省科学研究費補助金 新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」主催 2012年1月27日, 名古屋市
2. Takahashi Y: Ex vivo live-imaging to directly visualize melanin transfer from melanocytes to keratinocytes in the skin. NAIST Global COE International Symposium. 2011 Achievement and Future November 7-9, 2011 Nara 2011年11月7-9日
3. Takahashi Y: How do cells go out from the blood vessel? :A study of extravasation in developmental biology. The satellite Meeting in Osaka for The 2nd Pacific Symposium on Vascular Biology, November 3, 2011 Suita
4. Takahashi Y: Neuro-vascular interactions during development: a study with neural crest cells. Division of Biology, General Biology Series - 1<sup>st</sup> Lecture, California Institute of Technology, Pasadena, hosted by Prof. Marianne Bronner, Pasadena, CA, U.S.A. September 27, 2011
5. Takahashi Y, H. Murai, K.-I. Zakai, R. Tadokoro: "Live imaging of melanosome transfer in the developing skin" IPCC 2011 (International Pigment Cell Conference) - Bordeaux, France September 21, 2011
6. Takahashi Y: The dorsal aorta acts as a morphogenetic center for neuro-vascular interaction. The 7<sup>th</sup> Aso International Meeting 2011 July, 29-31, 2011, Kumamoto, 2011年7月31日
7. 高橋淑子: 「動物発生における形態形成と細胞シグナリング」第131回奈良医学会特別講演, 2011年7月6日, 橿原市,
8. 高橋淑子, 熱田勇士, 下北英輔: 「動物の形作りと細胞達のつぶやき~管上皮構築をモデルとして~」 第54回日本腎臓学会学術総会, 2011年6月17日 横浜市,
9. 高橋淑子 「三胚葉の形成および体節分節」慶応義塾大学医学部特別講義, 2011年4月20日, 東京
10. 高橋淑子 「動物の発生にみる細胞の奇妙なふるまい」 第22回加藤記念研究助成贈呈式シンポジウム, 2011

年3月4日,東京

11. 高橋淑子 「In vivo リプログラミングに向けた神経幹細胞の挙動解析」JST 戦略的創造研究推進事業 CREST/ さきがけ「iPS細胞」研究領域 合同シンポジウム 2011, 2011年1月14日, 東京
12. 高橋淑子 「動物の発生にみる細胞の奇妙なふるまい」大阪大学GCOEプログラム講演会, 2010年12月24日, 吹田市
13. Takahashi Y: Secondary neurulation: Another type of neurulation by mesenchymal-to-epithelial transition. 16<sup>th</sup> International Conference of the International Society of Differentiation “From Stem Cells to Organisms” November 15-18, 2010, Nara,
14. 高橋淑子 「体から卵が出来あがるしくみ～細胞の社会」学習院大学生命科学シンポジウム. 2010年10月9日, 東京
15. 高橋淑子 「動物発生にみる細胞の奇妙なふるまい」慶應義塾大学工学部生命情報学科主催招待講演, 2010年10月8日, 東京
16. 高橋淑子 「発生生物学者のためのプレゼンテーション法」JSDB 夏季シンポジウム, 2010年8月, 東京
17. Takahashi Y: Neuro-vascular interactions: Dorsal aorta signals on morphogenesis of neural crest lineages. Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting Jointly with the Japanese Society of Developmental Biologists (Plenary Lecture) August 5-9, 2010 Albuquerque, NM, USA, 2010年8月5日-9日

(澤本 H22年度まで)

1. 澤本和延 第84回日本薬理学会年会, シンポジウム「幹細胞研究とエピジェネティック医科学の最前線」成体脳に存在する幹細胞 2011.3.22, パシフィコ横浜 (震災のため誌上開催)
2. 澤本和延 第10回日本再生医療学会, シンポジウム「神経再生医療の最前線」脳室下帯に内在する神経再生機構とその制御 2011.3.1, 京王プラザホテル
3. 澤本和延 名古屋大学グローバル COE プログラム 機能分子医学への神経疾患・腫瘍の融合拠点 ニューロサイエンスコース Adult neurogenesis 2010.12.24, 名古屋大学
4. Sawamoto K 理研 BSI チュートリアルシリーズ 2010 Stem Cells & Regeneration 2010.12.14, 理化学研究所和光研究所池の端研究棟
5. Sawamoto K BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会), シンポジウム Determination and Disruption of Polarity in Cell and Tissue Morphogenesis Cell polarization and migration in the postnatal brain. 2010.12.7, 神戸ポートアイランド
6. Sawamoto K 6th INTERNATIONAL ACADEMY OF PERINATAL MEDICINE (IAPM) International Symposium on Fetal Neurology (ISFN), Keynote Lecture Directional ciliary beating and CSF flow on the developing ventricular wall 2010.10.22. 大阪国際交流センター
7. Sawamoto K 第51回日本神経学会総会(日本神経化学会との合同シンポジウム), シンポジウム7”The Forefront of Regenerative Medicine Research” Migration of new neurons towards the injured brain tissue. 2010.5.22. 東京国際フォーラム
8. 澤本和延 第115回日本解剖学会総会・全国学術集会 シンポジウム バイオセンサー研究の新展開-繊毛を中心とした生体のホメオスタシス維持機構とその異常- 成体脳上衣繊毛の発生と機能 2010.3.29 岩手県民会館
9. 澤本和延 第9回日本再生医療学会総会 シンポジウム 10「臨床応用へ向けた iPS 研究～文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」個別研究事業の紹介～ 虚血性脳疾患の再生医療研究の現状と課題 2010.3.19. 広島国際会議場
10. 澤本和延 平成21年度「バイオ分子センサー」連携研究公開シンポジウム 成体脳におけるニューロン新生を制御する細胞外環境とその受容機構 2010.1.15. 岡崎カンファレンスセンター

(望月)

1. 望月直樹 2012年4月13-14日 第49回日本臨床分子医学会学術集会(京都) 血管制御と疾患治療への応用 「血管発現分子を標的とした新たな治療法開発の可能性」
2. 福原茂朋・望月直樹 2011年12月8-10日 第19回血管生物医学会学術集会(東京) Fundamental mechanism underlying both physiological and pathological angiogenesis 「Visualization of endothelial cell behavior during vascular network formation by in vivo bioimaging」
3. 望月直樹, 福原茂朋 2011年6月27-29日 第63回日本細胞生物学会大会(札幌) How much can cell biological

approach elucidate the mechanism of developmental dynamics. 4D Imaging of cardiovascular development using functional molecular imaging conducive to cell biology

4. Mochizuki N Oct.30-Nov.2, 2011 The Second Pacific Symposium on Vascular Biology (Jeju, KOREA) Function of Spns2, a sphingosine 1-phosphate transporter, in zebrafish and mammals
5. Fukuhara S and Mochizuki N Oct 22-27, 2011 Cell Signaling Network 2011 Development and Signaling. .Function of Sphingosine 1-phosphate receptor, Spns2 in zebrafish and mice.
6. Fukuhara S and Mochizuki N, June 9-11, 2011 The 8<sup>th</sup> International Duodecim Symposium (Vanajanlinna, FINLAND) Imaging of Cardiovascular cells entering into cell cycles to dissect the signaling in vascular quiescence and cardiac regeneration.
7. Mochizuki N. July 1, 2011. SIRIC International Symposium 2011 (Seoul KOREA). Perspectives in Vascular Integrity and Remodling. Imaging for understanding of cardiovascular quiescence and regeneration.
8. Mochizuki N Apr 1-2. 2011. International Receptor Symposium 2011 (Kyoto JAPAN). Development of Novel Therapy to Specific Diseases in Organ. Angiopoietin-1/Tie2-mediated stabilization of blood vessels.
9. Mochizuki N Sep 18-21, 2010 6<sup>th</sup> International Kloster Seon Meeting Angiogenesis (Seon, GERMANY). Endothelial Ties. Angiopoietin-1/Tie2 signal-mediated vascular maturation and quiescence are regulated by Dll4-Notch signaling.

(榎本(秀))

1. Enomoto H: Non-polyalanine repeat expansion mutations of the *PHOX2B* gene dysregulate Sox10 expression and cause neurocristopathy in the autonomic nervous system in mice, 3<sup>rd</sup> International Symposium on Development of the Enteric Nervous System: Cells, Signals and Genes, Hong Kong, China, 2012
2. 榎本 秀樹: Neurovascular congruency is required for the development of the enteric nervous system, KEY Forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine, 熊本, 2011
3. Enomoto H: Migration and cell death of neural crest derived-cells in the gut, KSBNS-MCCS-Asia Conference, Seoul, Korea, 2011.
4. 上坂 敏弘, 榎本 秀樹: 神経栄養因子 GDNF は神経堤由来細胞による腸管神経系の二つの神経叢の形成に必須である, 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011
5. Enomoto H, Nagashimada M, Ohta H, Wakayama T and Nakao K: Neurocristopathy-associated Phox2b mutations cause Sox10 dysregulation and affects self-renewal, proliferation and differentiation of autonomic neural progenitors, Advances in Neuroblastoma Research (ANR), Stockholm, Sweden, 2010.
6. Enomoto H: Identification of trans-mesenteric neural crest cells as the major source for the colonic enteric nervous system, 16th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, Tokyo, Japan, 2010.
7. 榎本 秀樹: 腸管神経系の発生と病理. 新潟大学脳研究所セミナー, 新潟, 2010
8. 榎本 秀樹: Phox2b 遺伝子変異による症候群性神経堤症の発症メカニズム, 第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会 (Neuro2010), 神戸, 2010

(久保田)

1. 久保田義顕: 血管パターンニング制御機構と腫瘍血管新生. 第39回 NIH 金曜会 (Bethesda 2012年6月1日)
2. Kubota Y. Pathological neoangiogenesis depends on oxidative stress regulation by ATM. Mini Seminar in the Scripps Institute, 12 March, 2012, San Diego, CA.
3. 久保田義顕: Pathological neoangiogenesis depends on oxidative stress regulation by ATM. 第34回日本分子生物学会年会ワークショップ「Dynamic linkage of vascular system and organ functions - novel roles of blood vessels in health and disease」(横浜 2011年12月13-15日)
4. 久保田義顕: 抗腫瘍血管新生療法の新規標的の探索; Beyond VEGF blockade 第42回 ニューロ・オンコロジーの会 (東京 2011年12月3日)
5. Kubota Y. Pathological neoangiogenesis depends on oxidative stress regulation by ATM. The Second Pacific Symposium on Vascular Biology. 30 October-2 November, 2011, Jeju, Korea.
6. 久保田義顕, 貴志和生: 形成外科と免疫組織学的解析 第20回日本形成外科基礎学術集会 (東京 2011年10月6日)
7. Kubota Y. ATM drives pathological angiogenesis by suppressing oxidative stress. 9th Japan-Korea vascular biology symposium 25-26. August, 2011, Busan, Korea.

8. Kubota Y. Role of Ataxia-telangiectasia mutated (ATM) in angiogenesis 第7回 Aso International Meeting (AIM) (熊本 2011年7月29-31日)
9. 久保田義顕: 抗腫瘍血管新生療法の新規標的の探索 第80回北里記念式 北里賞受賞講演 (東京 2011年6月10日)
10. 久保田義顕: マクロファージのリンパ管新生における役割 第35回日本リンパ学会総会 (東京 2011年6月3-5日)
11. 久保田義顕: Role of macrophages in angiogenesis and lymphangiogenesis. 第18回 日本血管生物医学会学術集会 (大阪 2010年12月1-3日)
12. 久保田義顕: 組織血管前駆細胞 (tissue-resident vascular precursors)の同定と機能解析 第11回 Organ Microcirculation Forum (東京 2010年11月4日)
13. Kubota Y. M-CSF as a therapeutic target for tumor lymph/angiogenesis. 5th Gordon Research Conference (Endothelial Cell Phenotypes In health & Disease) 8-13 August, 2010, Biddeford, ME.
14. 久保田義顕: 血管・リンパ管新生におけるマクロファージの役割 第11回 Pharmaco-Hematology シンポジウム (東京 2010年6月19日)

(永田)

1. Nagata K.: International Society of Neurochemistry 23rd Biennial Meeting, Satellite Meeting “The Glutamatergic Synapse” A Novel function of Dysbindin-1, a schizophrenia risk factor, supporting neurodevelopmental hypothesis. Heraklion, Greece, 9/2-5 (2011)
2. Nagata K.: EMBO workshop "Function and Structure of Septins". Role of the Septin in neural cell migration during brain development-Screening of novel interacting partners. St. Goar, Germany, 3/6-9 (2011)
3. Nagata K.: Role of the Septin in Neural Cell Migration during Brain Development. International Society of Neurochemistry 23rd Biennial Meeting Symposium “Septin Research and Neuronal Disease”, Athens, Greece, 8/28-9/1 (2011)
4. Nagata K.: Possible Roles of Septins in Neural Cell Migration during Brain Development. “The First International Mini-symposium on Brain Disease & Septin Research” Drexel University, Philadelphia, USA. 3/24 (2010)

(江藤)

1. 江藤 圭, 鍋倉 淳一. 一次体性感覚野における慢性疼痛メカニズムの解明. 第21回神経行動薬理若手研究者の集い. 京都. 2012 Mar. 13 (発表形式: シンポジウム、シンポジウムタイトル: 新たな疼痛治療へのアプローチ)

(山本)

1. Yamamoto S., Muramatsu M, Azuma E, Dohmoto M, Kita S, Iwamoto T, Komuro I, Takano KI, Niida S, Shibuya M, Matsuda N, Hattori Y: CNS pericytes originate from the circulating hematopoietic progenitors. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, July 17-23, 2010, Copenhagen, Denmark: Thu 286.
2. 山本誠士: 脳微小血管ペリサイトはどこから発生するのか. 平成 23 年筋生理の集い, 東京, 18, 2011.

(森田)

1. Morita M., Perilesional nestin-expressing reactive astrocytes and cortical tissue recovery in a novel closed-head injury model, photo injury (2011) 10<sup>th</sup> European Meeting on Glial Cells in Health and Disease (Prague, Czech Republic)
2. Morita M. Perilesional nestin-expressing reactive astrocytes and the cortical tissue recovery of a novel brain injury model (photo injury), Naito Conference “Glial Biology”, Zushi, Japan (2010)
3. Morita M. Perilesional nestin-expressing reactive astrocytes in a novel brain injury model (photo injury), Neuro2010, Kobe, Japan (2010)

(大久保)

1. 大久保直 「咽頭弓の分節化と器官形成の連関」鳥取大学医学部染色体工学研究センターセミナー 2012年2月16日

(林)

1. 深見亜也子、清野祐介、尾崎信暁、三浦英里子、恒川 新、林 良敬、大磯ユタカ: プログルカゴン遺伝子欠損マウスは膵島由来の GIP を介してグルコース応答性インスリン分泌を増強する。平成 24 年 2 月 24 日、招待講演、第 3 回東海インクレチン研究会 (名古屋)

2. Hayashi Y.: Metabolic impact of glucagon deficiency. SERVIER International Group of Insulin Secretion Symposia XII: Pancreatic a-cells and glucagon-neglected metabolic actors. 平成 23 年 4 月 2 日、招待講演、サン・ジャン・キャプ・フェラ (フランス)

#### [A02 血管-神経相互依存性を支える分子]

(榎本(和))

1. Emoto K.: Neuronal mechanisms underlying preference choice. 日本神経科学会 Neuro2012 (名古屋 2012 年 9 月 15 日)
2. Emoto K.: Signaling mechanisms that control development and maintenance of dendritic fields in PNS neurons. EMBO Conference "Molecular and Developmental Biology of Drosophila" (Crete, Greece 2012 年 6 月 27 日)
3. Emoto K.: How do neurons shape their unique dendritic fields? British Cell Biology and Developmental Biology Meeting (Warwick, UK 2012 年 4 月 17 日)
4. Emoto K.: Control of dendritic fields in sensory neurons by the Hippo signaling pathway. 日本分子生物学会年会 (横浜 2011 年 12 月 14 日)
5. Emoto K.: Genetic control of dendritic fields in Drosophila sensory neurons. Cold Spring Harbor Meeting Asia (Suzhon, China 2011 年 10 月 19 日)
6. Emoto K.: Control of dendritic fields in sensory neurons by TOR signaling. 日本生化学会年会 (京都 2011 年 9 月 21 日)
7. Morikawa, R., and Emoto K.: Different levels of the TRIM protein Asap control distinct axonal projections in Drosophila sensory neurons. 日本神経科学会年会 Neuro2011 (横浜 2011 年 9 月 15 日)
8. Emoto K.: Molecular and cellular basis for the axon/dendrite patterning in Drosophila sensory neurons. 第 63 回日本細胞生物学会大会 (札幌 2011 年 6 月 29 日)
9. Emoto K.: Control of dendritic fields in sensory neurons by TOR signaling. 日本生化学会分子生物学会合同年会 (BMB2010) (兵庫県神戸市 2010 年 12 月 20 日)
10. 榎本和生: ニューロン固有の受容領域を規定する分子細胞基盤 大阪大学生命機能研究科 FBS コロキウム (大阪府吹田市 2010 年 11 月 30 日)
11. 榎本和生: ニューロン固有の受容領域を規定する分子細胞基盤 第 1 回京都大学再生研生命医科学セミナー (京都府左京区 2010 年 9 月 7 日)
12. 榎本和生: ニューロン固有の受容領域を規定する分子細胞基盤 第 22 回高遠シンポジウム (長野県伊那市 2010 年 8 月 20 日)
13. 榎本和生: ニューロン固有の受容領域を規定する分子細胞基盤 生理研研究会「シナプス可塑性の分子細胞基盤」(愛知県岡崎市 2010 年 6 月 10 日)

(関口)

1. 関口清俊: 細胞外マトリックスの多様性と幹細胞ニッチ、第 11 回日本再生医療学会総会、教育講演、横浜、平成 24 年 6 月 13 日
2. 関口清俊: 細胞外マトリックスの多様性とテラーメイド培養基材、日本組織培養学会第 85 回大会シンポジウム「細胞接着と細胞機能制御の最先端」、京都、平成 24 年 5 月 18 日
3. 関口清俊: 細胞外マトリックスのカスタマイゼーションと幹細胞ニッチ、母と子のすこやか基金シンポジウム「母子医療センターと医学研究」、大阪、2012 年 3 月 6 日。
4. 関口清俊: 細胞外マトリックスの多様性とその細胞識別機構、慶應義塾大学医学部形態形成セミナー、東京、2010 年 8 月 27 日。
5. 関口清俊: 生体外細胞制御のための完全合成型人工基底膜の開発、第 42 回日本結合組織学会学術大会シンポジウム、秋田、2010 年 8 月 20 日。
6. 関口清俊: Cell-basement membrane interactions in embryonic development、第 62 回日本細胞生物学会大会シンポジウム、大阪、2010 年 5 月 19 日
7. Sekiguchi K.: Synthetic basement membrane for regenerative medicine, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China; June 1-5, 2012.

8. Sekiguchi K. Molecular basis of the interaction between basement membranes and the transforming growth factor-beta superfamily. 7th International Conference on Proteoglycans, Sydney, Australia; October 17, 2011.
9. Sekiguchi K. Activin A binds to perlecan through its pro-region that has heparin/heparan sulfate-binding activity. Biennial Meeting of the American Society for Matrix Biology, Charleston, SC, USA; October 26, 2010.
10. Sekiguchi K. Untangling the complexities of basement membranes. Shriners Research Center Seminar, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; October 22, 2010.

(瀬原)

1. 瀬原淳子: 生きたゼブラフィッシュを用いて ADAM プロテアーゼの役割と機能に迫る、第 12 回日本抗加齢医学会総会シンポジウム「朱に交われば赤くなる～細胞外環境が引き起こす器官形成と再生機構」(横浜 2012 年 6 月 24 日)
2. 瀬原淳子: ヘビ毒出血因子のルーツを探る、平成 24 年度日本生化学会九州支部例会シンポジウム (福岡 2012 年 5 月 26 日)
3. Sehara-Fujisawa A.: Roles of ADAM family metalloproteases in cardiovascular development. Developmental Biology Seminar Series Easter 2012 (Cambridge, UK 2012 年 4 月 20 日)
4. Sehara-Fujisawa A.: Roles of ADAM proteases in development of zebrafish. Seminar in Kennedy Institute of Rheumatology (London, UK 2012 年 4 月 19 日)
5. Iida A, Sakaguchi K, Nishimura D, Tomozawa A, Kawahara A, Sehara-Fujisawa A.: 生きたゼブラフィッシュを用いて血管形成の新しいメカニズムに迫る (Live zebrafish sheds light on novel mechanisms on blood vessel formation) 第 84 回日本生化学会大会 (京都 2011 年 9 月 21 日)
6. Iida A, Sakaguchi K, Tomozawa A, Nishimura D, Kawahara A, Sehara-Fujisawa A.: A Role of ADAM8 in the Onset of Blood Circulation. KEY Forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine-Supported by Global COE and IMEG, Kumamoto University (熊本 2011 年 9 月 9 日)
7. Sehara-Fujisawa A.: Roles of Meltrin beta (ADAM19) in development of peripheral nervous system. The 5<sup>th</sup> Asia-Oceania Zebrafish Meeting (北京、中国 2011 年 8 月 27 日)
8. Sehara-Fujisawa A.: Roles of ADAM19 in nervous system development in zebrafish. Gordon Research Conference "Metalloproteinase Research at the intersection of Basic Science and Applied Medicine" (Smitnfield, USA 2011 年 8 月 7 日)
9. Sehara-Fujisawa A.: A roles of ADAM8 in the onset of blood circulation. The 7<sup>th</sup> Aso International Meeting (熊本 2011 年 7 月 30 日)
10. Sehara-Fujisawa A.: The Role of ADAM and RIP Proteases in Development and Beyond. Gordon Research Conferences "Regulated Proteolysis of Cell Surface Proteins" (Davidson, USA 2011 年 7 月 10 日)
11. 瀬原淳子: Roles of ADAM proteins in spatial and temporal regulation of ectodomain shedding events. シンポジウム「Ectodomain shedding biology-functional conversion of plasma membrane proteins-」BMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会合同大会) (神戸市 12 月 9 日)
12. 瀬原淳子: ヘビ毒と ADAM プロテアーゼ 生化学若い研究者の会 2010 年第 50 回夏の学校 (神奈川 2010 年 9 月 3 日)
13. Sehara-Fujisawa A.: Metalloprotease-dependent regulation of nerve regeneration. Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting Jointly with Japanese Society of Developmental Biologists (Albuquerque, USA 2010 年 8 月 5 日)
14. 瀬原淳子: 発生におけるアダムプロテアーゼの新しい役割を見つける (Finding Novel Roles of ADAM Proteases in Development) シンポジウム「光るゼブラフィッシュが開く新しい解剖学」(オーガナイザー: 川上浩一、岡部正隆) 第 115 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (岩手 2010 年 3 月 30 日)
15. Sehara-Fujisawa A.: Metalloprotease-dependent onset of blood circulation. Japan-Israel Workshop on Stem Cells (Jerusalem, Israel 2010 年 2 月 23 日)

(岸本)

1. 岸本一郎 第 76 回日本循環器学会学術集会: 2012 年 3 月 17 日 Cardiovascular Protective Roles of the Natriuretic Peptide System.



2. 岸本一郎 第16回世界心臓病学会議:2011年7月26日 Cardiovascular significance of the natriuretic peptide system.
3. 岸本一郎 2010 国際 CVEM 学会:2010年4月1日 The role of natriuretic peptide/GC-A in obesity-related diseases.
4. 岸本一郎 第14回日本心血管内分泌代謝学会学術総会:2010年3月31日 肥満関連疾患におけるナトリウム利尿ペプチド/GC-A の役割.
5. 岸本一郎 第14回国際内分泌学会:2010年3月29日 The cardiac natriuretic peptides/guanylyl cyclase-A signaling pathway in cardiovascular/metabolic diseases.

(今井)

1. Imai J, Oka Y, Katagiri H. 2011.10.23~10.26 Workshop"Programming Beta Cell Development, Impairment and Regeneration" 『Regulation of insulin secretion by Inter-organ Networks』
2. Imai J 2011.10.21 Strategic Japanese-Danish Cooperative Program on Molecular Diabetology 『Regulation of pancreatic beta-cells by neuronal signal』
3. Imai J 2011.5.19~5/21 第54回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム 『Regulation of Insulin Secretion by Inter-Organ Communications』
4. Imai J 2011.3.8 Strategic Japanese-Danish Cooperative Program on Molecular Diabetology 『Regulation of insulin secretion by Inter-organ Networks』
5. Imai J, TSuzuki T, Oka Y, Katagiri H. 2010.6.25~6.29 第70回アメリカ糖尿病学会 『Interleukin-6 Enhances Glucose-Stimulated Insulin Secretion from Pancreatic  $\beta$ -Cells』

(山下)

1. Yamashita JK, Yamamizu K. Diverse roles of protein kinase A signaling in early stage endothelial cell differentiation. 17<sup>th</sup> *International Vascular Biology Meeting*. Jun 2-5 2012. Wiesbaden, Germany
2. Yamamizu K, Yamashita JK. cAMP signaling in endothelial cell differentiation and specification. *JSPS-NWO Joint Symposium* (invited), Tokyo, 2011. 11. 4
3. Yamashita JK. Pluripotent stem cell research for cardiovascular cell differentiation and regeneration. The 14th *US-Japan Cellular and Gene Therapy Conference*. "Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells: Derivation and Characterization" (invited). 2011. 2. 24. Bethesda, USA
4. Yamashita JK. Systematic cardiovascular cell differentiation from iPS cells. *Annual Symposium of the American Heart Association, Basic Cardiovascular Science* (invited). Jul 19-22, 2010. Palm Springs, USA
5. Yamamizu K, Yamashita JK. Kappa opioid system regulates vascular development via VEGF receptors expression. Developmental Regulation of Vascular Patterning. 16<sup>th</sup> *International Vascular Biology Meeting* (invited). Jun 20-24, 2010. Los Angeles, USA

(村松)

1. Muramatsu M, Yamashita T: 2012年9月30日, 第23回国際神経化学会・アジア太平洋神経化学会、The role of repulsive guidance molecule a (RGMa) in autoimmune encephalomyelitis
2. 村松里衣子、山下俊英:平成24年6月25日、病態グリア研究会、多発性硬化症の新規標的分子 RGMa
3. 村松里衣子、山下俊英:平成24年5月23日、第53回日本神経学会、新生血管による神経回路の再生と機能回復
4. 村松里衣子、山下俊英:平成24年4月18日、第11回最先端慢性炎症研究セミナー、軸索再生阻害因子 RGMによる免疫応答制御
5. 村松里衣子、山下俊英:平成24年3月29日、第132回日本薬学会、多発性硬化症における軸索再生阻害因子 RGM の役割

(大野)

1. Ohno M, Hiraoka Y, Matsuoka T, Nishi K, Saijo S, Kita T, Kimura T, and \*Nishi E. Nardilysin regulates circulatory dynamics through modulating sympathetic nerve innervation American Heart Association Scientific Session, 2011 Nov.12-16, Orlando, Florida, USA
2. Ohno M, Hiraoka Y, Matsuoka T, Nishi K, Saijo S, Kita T, Kimura T, and \*Nishi E. Nardilysin prevents amyloid plaque formation by enhancing a-secretase activity in vivo. The Alzheimer's Association International Conference 2011, July 16-21, Paris, France

3. Ohno M, Hiraoka Y, Matsuoka T, Nishi K, Saijo S, Kita T, Kimura T, and \*Nishi E. Demyelination and remyelination are distinctly regulated by nardilysin in the murine cuprizone model. ISN Satellite Meeting on Myelin Biology, August 24-28, 2011; Kolymvari, Crete

(並木)

1. Namiki J, Suzuki S, Shibata S, Matsuzaki Y, Okano O: A vascular niche factor for neural stem cells of the mammalian brain. *The 8th International Brain Research Organization, World Congress of Neuroscience*, Jul 16, 2011.
2. 並木淳, 鈴木さゆり, 芝田晋介, 松崎有未, 岡野栄之: 神経幹細胞に対する血管由来ニッチェ因子. 第34回日本神経科学大会, 2011年9月15日.

(澤田)

1. 澤田直樹 平成24年3月3日、御茶ノ水動脈硬化フォーラム Mechanisms regulating endothelium-derived neurotrophic activity
2. 澤田直樹 平成23年12月8日-10日、日本血管生物医学会 シンポジウム「若手イニシアチブ」 Endothelial PGC-1alpha is highly responsive to metabolic stress and serves as a key determinant of angiogenic response
3. 澤田直樹 平成23年5月16日、福岡心臓血管研究会 脳心血管系における低分子量G蛋白Rac1の多彩な機能

## 国民との科学技術対話

(高橋(淑))

1. 高橋淑子: 放送大学特別講義「細胞の声を聞く」45分間講義 2012-2017年度
2. 高橋淑子: 「生物の体づくりを楽しむための好奇心」大学創立20周年記念関連事業 国際シンポジウム Top Runners: ~Women's Life in Science~ 時代を切り拓く女性研究者, 男女共同参画室, GCOE 共催, 2012年1月18-19日, 奈良県新公会堂, 奈良市 公開, 参加者数 約350名 産経新聞報道
3. 高橋淑子: 「卵から体ができあがるしくみ」ノートルダム清心高等学校招待講演 2011年11月17日, 広島市 参加者数 約400名 アンケート調査が行われ、女子高生の理系選択に大きな影響を与えることができたことがわかった。
4. 高橋淑子: 卵からかたちがつくられるしくみ. 学習院大学特別講義・総合基礎科目「現代科学」2011年10月27日 東京 参加者数 約200名
5. 高橋淑子: 「体をつくる遺伝子たち」日仏会館科学講演会, 2011年7月8日, 東京 参加者数 約100名
6. 高橋淑子: 細胞たちのつぶやき〜私達のからだづくりと遺伝子〜 JOIN 広島大賞受賞記念講演会 2011年7月1日, 広島市 ANA クラウンプラザホテル広島 公開 参加者数 約100名 中国新聞報道
7. 高橋淑子 2011年4月15日(金) NHK ラジオ第1放送『ラジオ深夜便』「ないとエッセー」 「細胞に魅せられて(3)〜細胞のつぶやき」
8. 高橋淑子 2011年4月8日(金) NHK ラジオ第1放送『ラジオ深夜便』 「ないとエッセー」 「細胞に魅せられて(2)〜アイデアがひらめくとき」
9. 高橋淑子 2011年4月1日(金) NHK ラジオ第1放送『ラジオ深夜便』 「ないとエッセー」 「細胞に魅せられて(1)〜バリ留学奮闘記」
10. 高橋淑子 「猿橋賞への道のりと女性科学者の現状」広島大学男女共同参画推進室女性研究者支援プロジェクト「広大システム改革による女性研究者活躍促進」シンポジウム〜活躍する女性研究者からのメッセージ〜, 2011年3月17日, 広島市 公開 参加者数 約200名 中国新聞報道
11. 高橋淑子 「第26回国民文化祭京都2011」リレーシンポジウム「こころを整える」セッション2「文化が動く〜進取の気風を世界へ」, 2011年3月5日, 京都市 公開 参加者数 約400名 京都新聞報道
12. 高橋淑子 パネルディスカッション「生物物理、今後の50年」におけるパネリスト 生物物理学会50周年記念講演会, 2010年12月2日, 東京 公開 参加者数 約200名
13. 高橋淑子 「細胞の声をきく: 動物の体作りと細胞のコミュニケーション」明石生涯学習指導者会後期研修会招待講演, 2010年11月28日, 明石市 公開 参加者数 約100名
14. 高橋淑子 「卵から体が出来上がる仕組みー細胞の社会ー」学研都市6大学連携「市民公開講座」2010年11月27日, 京都市 公開 参加者数 約100名
15. 高橋淑子 「動物の発生における形作りの研究: 細胞の声を聞く」奈良先端科学技術大学院大学創立記念学術講演会, 2010年10月4日, 生駒市 公開 参加者数 約200名
16. 高橋淑子 2010年8月6日深夜(8月7日早朝) NHK ラジオ第1放送『ラジオ深夜便』(インタビュー会話) 『細胞の声を聴く』

17. 高橋淑子: 「研究生活がうまくいくとき、いかないとき」 43rd Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists, 男女共同参画推進企画招待講演、2010年6月20日-23日. 京都市 参加者数 約100名
18. 高橋淑子: 「動物の発生にみる細胞の奇妙なふるまい」 新入生へのメッセージシリーズ、広島大学大学院理学研究科特別講演、2010年4月8日, 東広島市 参加者数 約300名
- (澤本 H22年度まで)
1. 澤本和延 名古屋市立大学健康科学講座 オープンカレッジ「老後の生活を豊かにするために-加齢とともに変化する身体の仕組み-」脳細胞の再生. 2010.9.24. 名古屋市立大学 対象: 教育・保育・福祉関係者・医療関係者・行政自治体関係者・企業関係者等幅広い社会人および一般市民. 約80名.
2. 澤本和延 名古屋市立大学/日本学術振興会主催 ひらめき☆ときめきサイエンスプログラム名「脳の中で生まれる神経細胞～脳のできるしくみと医療への応用～」2010.8.21. 名古屋市立大学 対象: 中学生20名が参加(瀬原)
1. 瀬原淳子: 京都大学附置研究所・センターシンポジウム「京都からの提言 21世紀の日本を考える(第7回)」(後援: 公益財団法人京都大学教育研究振興財団, 読売新聞社, 神戸大学)での講演 2012年3月17日 神戸国際会議場、対象: 一般市民 約250名.
2. 瀬原淳子: 第70回 公益財団法人平成基礎科学財団「楽しむ科学教室」での授業(協賛 福岡県、後援 NHK) 4時間 2012年3月3日 福岡県 博多市、対象: 高校生中心で、大学生・大学院生・高校教師・一般市民など内容: タイトル「細胞たちの「自分探し」」～臓器ができる仕組みを探る～ 参加者90名.

## (8) 研究領域の研究組織と各研究項目の連携状況

### 8-1. 研究領域の研究組織: 各研究班の研究課題名と研究者(平成24年6月現在)

平成22年度の発足時から組織された総括班と計画研究(8グループ)を、以下にまとめた。

[課題番号順]

#### [総括班]

- 領域研究「血管-神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」の統括と運営 [22122001]  
 研究代表者: 高橋 淑子(京都大学・大学院理学研究科・教授)  
 研究分担者: 榎本 和生(大阪バイオサイエンス研究所・神経細胞生物学部門・研究部長)

#### [計画研究]

- [A01] 血管-神経相互依存性を支える細胞挙動
- 発生期網膜における血管先端細胞と神経系細胞のクロストーク [22122002]  
 研究代表者: 久保田 義顕(慶応義塾大学・医学部・特任講師)
- ライブイメージングによる血管-神経ワイヤリングの誘導・維持機構の解明 [22122003]  
 研究代表者: 望月 直樹(国立循環器研究センター・細胞生物学研究部・部長)  
 研究分担者: 三浦 浩一(国立循環器研究センター・細胞生物学研究部・室員)
- 血管-神経ネットワークの形成・維持に関わる相互依存性 [22122004]  
 研究代表者: 高橋 淑子(京都大学・大学院理学研究科・教授)  
 研究分担者: 澤本 和延(名古屋市立大学・医学研究科・教授)(平成22年度まで)
- 腸内の神経前駆細胞の移動を支える血管組織 [22122005]  
 研究代表者: 榎本 秀樹(理化学研究所・発生再生科学総合研究センター・チームリーダー)
- [A02] 血管-神経相互作用依存性を支える分子
- 細胞外基質とその受容体による血管-神経相互作用の制御 [22122006]  
 研究代表者: 関口 清俊(大阪大学・蛋白質研究所・教授)
- 膜タンパク質のエクトドメインシェディングによる血管-神経相互作用の制御 [22122007]  
 研究代表者: 瀬原 淳子(京都大学・再生医科学研究所・教授)
- 血管-神経相互作用を担うシグナル分子機構の網羅的探索 [22122008]  
 研究代表者: 榎本 和生(大阪バイオサイエンス研究所・神経細胞生物学部門・研究部長)
- 血管由来の細胞外因子による神経幹細胞の制御 [22122009]  
 研究代表者: 太田 訓正(熊本大学・大学院生命科学部・准教授)

平成23年度からは、1人で意欲的に血管—神経ワイヤリングの成立機構の解明を目指す研究を公募した。研究期間を連続した2年間とし（平成23～24年度）、単年度当りの応募申請額は600万円と300万円を上限とした。特に上限300万円の研究では、若手研究者による斬新な発想に基づく研究計画を重視し、必ずしもこれまでの業績にはこだわらずに審査を行った。以下の25研究グループが採択され、公募による「血管—神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」研究も開始した。

[公募研究25グループ]（平成23年度より）	[課題番号順]
○ゼブラフィッシュ変異体における神経・血管形成 研究代表者： 東海林 互（東北大学・加齢医学研究所・助教）	[23122501]
○神経シグナルによる膵β細胞増殖機構における血管系の関与の検討 研究代表者： 今井 淳太（東北大学・大学院医学研究科・講師）	[23122502]
○血管内皮細胞と諸器官のワイヤリング機構の解明 研究代表者： 依馬 正次（筑波大学・大学院医学医療系・講師）	[23122503]
○リンパ管-血管-神経ネットワークの形成における相互作用の役割 研究代表者： 渡部 徹郎（東京大学・大学院医学系研究科・准教授）	[23122504]
○血管内皮による神経再生作用の賦活化におけるRac1 GTPaseの意義の検討 研究代表者： 澤田 直樹（東京医科歯科大学・グローバルCOE・特任講師）	[23122505]
○血管—神経ワイヤリングにおける介在細胞の役割とEMP-神経幹細胞間生物活性の解析 研究代表者： 山本 誠士（富山大学・大学院医学薬学研究部・助教）	[23122506]
○膵島の発生・新生における血管神経ワイヤリング形成とリモデリングの機構の解明 研究代表者： 林 良敬（名古屋大学・環境医学研究所・准教授）	[23122507]
○新規アクチン結合蛋白ガーディンの変異マウスを用いた、血管と神経の相互作用の解析 研究代表者： 浅井 直也（名古屋大学・医学系研究科・准教授）	[23122508]
○細胞分化機構から見た血管-神経共通シグナルの意義の解明 研究代表者： 山下 潤（京都大学・再生医科学研究所・准教授）	[23122509]
○新規シェディング調節因子の交感神経—効果器ワイヤリングにおける意義の解明 研究代表者： 大野 美紀子（京都大学・医科学研究科・助教）	[23122510]
○神経・動脈・静脈は、なぜ併走するのか？—皮膚発生モデルを用いた解析— 研究代表者： 木戸屋 浩康（大阪大学・微生物病研究所・助教）	[23122511]
○血管由来因子による神経回路の自発的再生機構の増強 研究代表者： 村松 里衣子（大阪大学・医学研究科・准教授）	[23122512]
○神経活動に伴う血流調節機構の生後発達過程とアストロサイト 研究代表者： 森田 光洋（神戸大学・理学研究科・准教授）	[23122513]
○血管系と神経系のネットワーク形成の共通分子基盤 研究代表者： 力武 良行（神戸大学・大学院総合科学研究科・教授）	[23122514]
○Slit-Roboシグナルによる血管網形成の制御機構の解明 研究代表者： 山崎 大輔（大阪大学・微生物病研究所・助教）	[23122515]
○新生される嗅球介在ニューロンの移動を支える血管—神経相互作用の解析 研究代表者： 高橋 弘雄（奈良県立医科大学・医学部・助教）	[23122516]
○網膜における血管—神経相互依存性の分子機構と加齢・糖尿病による影響 研究代表者： 中原 努（北里大学・薬学部・准教授）	[23122517]
○血管内皮前駆細胞が分泌する神経幹細胞の自己複製促進因子 研究代表者： 並木 淳（慶應義塾大学・医学部・講師）	[23122518]
○細胞間ワイヤリングを基軸とする血液脳関門の制御機構 研究代表者： 菅田 浩司（慶應義塾大学・医学部・助教）	[23122519]
○新規巨大タンパク質ミスチリンによる血管・神経形成の制御 研究代表者： 森戸 大介（京都産業大学・総合生命科学部・研究員）	[23122520]
○大脳皮質における興奮性、抑制性神経細胞-血管ワイヤリングの解明 研究代表者： 江藤 圭（生理学研究所・発達生理学研究系・研究員）	[23122521]
○メダカの発生過程におけるリンパ管と神経の相互作用の解明 研究代表者： 出口 友則（人産業技術総合研究所・健康工学研究部・研究員）	[23122522]

- 咽頭弓分節による頭部神経軸索と鰓弓動脈の束化・配線分け機構 [23122523]  
 研究代表者： 大久保 直（北里大学・医学部・講師）
- 大脳皮質形成と血管新生の相互関連の解析 [23122524]  
 研究代表者： 永田 浩一（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・神経制御学部・部長）
- 血管神経ネットワーク形成におけるC型ナトリウム利尿ペプチドの意義解明 [23122525]  
 研究代表者： 岸本 一郎（国立循環器病研究センター・医長）

## 8-2. 各研究項目の連携状況

本新学術領域の計画及び公募研究で組織された研究者は、平成22年度の研究班発足以前から、多くの共同研究を含めて、実験材料、解析技術・方法論の提供や情報交換を既に進めてきた実績を有し、現在も高頻度で連携が進められている。班の発足後には「Neurovascular」の専用ホームページを開設して様々な情報を掲載し、研究者間に交流の場を提供している。なお、本特定領域「血管と神経」は、「血管-神経相互作用依存性を支える細胞挙動」(A01)と「血管-神経相互依存性を支える分子」(A02)という2つの研究項目から組織されているが、各研究課題項目においては、以下のような各計画研究班での連携が進められている。

- 1) 生体内における上皮組織間の相互作用に関わるファイブロネクチンの機能解明 [高橋、関口]
- 2) 生体胚内を移動する Neural crest 細胞内における低分子量 G 蛋白質活性シグナルの可視化にむけた FRET プローブの開発 [高橋、望月]
- 3) Equarin による神経発生及び脊髄内血管パターンニングへの機能解析 [高橋、太田]
- 4) 新たなカルシウムイメージング法の開発 [高橋、榎本（和）]
- 5) 冠動脈形成における ADAM19 の役割に関する研究 [向山、瀬原]
- 6) 血管形成時に新規に形成される内皮細胞を可視化する個体の作製 [瀬原、望月]
- 7) Tsukushi を血管に過剰発現させるトランスジェニックマウスの作製 [太田、望月]
- 8) Ataxia telangiectasia mutated のゼブラフィッシュ血管発生に関わる共同研究 [久保田、望月]
- 9) 腸管神経発生と腸管血管における Tsukushi の発現解析 [榎本（秀）、太田]
- 10) 腸管発生過程における細胞外マトリックスの発現解析 [榎本（秀）、関口]
- 11) Equarin と Tsukushi 蛋白質の発現・精製、細胞外基質蛋白質との結合活性、細胞接着活性の測定 [関口、太田]
- 12) インテグリン結合活性を不活化した変異フィブロネクチンのトリ胚での強制発現系の構築 [関口、高橋]
- 13) 細胞外基質分子およびインテグリン受容体抗体を用いた脳梗塞モデルの免疫組織化学解析 [関口、澤本]
- 14) Tsukushi の脳室下帯における機能解明 [澤本、太田]

さらに、計画研究班と公募研究班における連携は7プロジェクト、各公募班間では6プロジェクトが進行しており、各研究者のこれまでの研究実績と高い評価が活かされている。

## (9) 研究費の使用状況

総括班及び各計画・公募班は、各年度の交付申請書に記載した研究経費の支出項目に基づいて、適正に研究費を使用している。特に、平成22~23年度の本研究費で購入した設備・備品については、下記に示すように研究を推進する上で有効に利用されている。

- 平成 22~23 年度に購入した共焦点レーザー顕微鏡システム用顕微鏡一式 (ニコン社)、共焦点レーザー顕微鏡システム一式 (ニコン社 AIR)、顕微鏡培養装置一式 (東海ヒット社 INUG2-TIZHB) は、本研究の「生命線」として常時稼働している状況である。高解像度ならびに高速共焦点レーザー顕微鏡システムと顕微鏡培養装置を組み合わせ、末梢神経前駆細胞である神経堤細胞の挙動を生体内 3 次元的に高解像度ライブイメージングすることにより、全く新規な細胞制御機構がみえてきた。本研究費で購入した設備備品は、血管-神経ワイヤリング研究の加速化と発展に大きく貢献している。なお、いずれの備品も購入時は奈良先端科学技術大学院大学に設置したが、平成 24 年度より、研究代表者の京都大学異動に伴い、すべて京都大学に移設した (高橋 (淑))。
- 平成 22~23 年度に購入したリアルタイム共焦点システム一式 (横川電機 CUSX1 および AOTF レーザー) とフォトアクチベーションシステム (横川電機 FRAPPA-CSU-YHQ2) により、マルチカラーによる腸管神経前駆細胞と血管内皮細胞のイメージング解析が可能となった (榎本 (秀))。
- 平成 22~23 年度に購入した高速共焦点システム一式 (横川電機 CUSX1 など) と高感度ディテクターにより、ショウジョウバエ神経-血管ワイヤリングの高感度ライブイメージングが可能となり、遺伝子スクリーニングが大きく加速した (榎本 (和))。
- 平成 22 年度に購入したクロマトチャンパー (EBAC 社 ECC-140HSS) は、浮遊系ヒト 293F 細胞を用いる組換え蛋白質の大量調製が可能となり、組換え蛋白質を用いた細胞外基質蛋白質の機能解析が加速化された (関口)。
- 平成 22 年度に購入した蛍光実体顕微鏡 (ライカ社 MZ10F) は、毎日マウス胚やゼブラフィッシュの観察や解剖のために使用している (瀬原)。
- 平成 22 年度に購入したサーマルサイクラー (GE 社 ULTROSPEC 3100 PRO) により、大量の遺伝子改変マウスの genotyping の解析が加速した (久保田)。
- 平成 22 年度に購入した電動マイクロインジェクション (NARISHIGE 社 IMF-300) は、トランスジェニックゼブラフィッシュの作製あるいは、モルフォリノを用いたノックダウン実験のためにほぼ毎日使用しており、これまでに 20 系統以上のトランスジェニックラインを確立した (望月)。

### [平成22~23年度に購入した主な設備・備品の一覧]

設備備品名 (仕様/型・性能等)	数量	金額	設置機関
○共焦点レーザー顕微鏡システム (ニコン社 AIR)	1式	16,017,750 円	京都大学 (高橋淑)
○共焦点レーザーシステム用顕微鏡システム (ニコン社)	1式	15,998,850 円	京都大学 (高橋淑)
○顕微鏡培養装置 (東海ヒット社 INUG2-TIZHB)	1式	2,674,350 円	京都大学 (高橋淑)
○共焦点システム (横川電機 CUSX1/AOTFなど)	1式	24,937,500 円	理研CDB (榎本秀)
○アクチベーションレーザー (横川電機 FRAPPA)	1台	9,476,250 円	理研CDB (榎本秀)
○高速共焦点システム (横川電機 CUSX1など)	1式	24,762,500 円	大阪バイオ研 (榎本和)
○クロマトチャンパー (EBAC社ECC-140HSS)	1台	2,023,350 円	大阪大学 (関口)
○蛍光顕微鏡 (ライカ社MZ10F)	1台	1,541,400 円	京都大学 (瀬原)
○サーマルサイクラー (GE社 ULTROSPEC 3100 PRO)	1台	1,176,000 円	慶応大学 (久保田)
○電動インジェクター (NARISHIGE社 IMF-300)	2台	1,039,500 円	国循研センター (望月)

## (10) 今後の研究領域の推進方策

本新学術領域「血管-神経ワイヤリング」研究は、これまでの約2年間の研究実績を踏まえて、次年度以降も研究計画に大きな変更を加えることなく血管-神経ワイヤリング研究を推進し、その成果の普及に務める。すなわち、評価の観点からは、毎年数回程度の総括班会議と、各1回の全体班会議及び公開シンポジウムを定期的に行い、計画研究・公募研究の方向性・共同研究の推進等について内部・外部評価を進める。

若手研究者の育成という観点からは、全体班会議でのポスター発表会のさらなる活性化を図り、若手が積極的に交流できる機会を提供する。さらに、若手の主催による合宿形式での交流・研修会の開催を支援する。具体的には、平成24年7月24～27日に開催される「包括脳・夏のワークショップ」において、他の新学術領域「動く細胞と秩序」研究班および「神経糖鎖生物学」研究班と合同でシンポジウムを開催し、若手交流を100人以上の規模で実施する予定である。

また、領域の国際交流という観点からは、平成24年11月12～14日に本新学術領域主催の国際シンポジウム「2012 International Neurovascular Symposium」を奈良で開催し、海外招聘研究者6名を交えて血管-神経ワイヤリング研究の最前線について討論する機会を提供する。同様の取り組みとして、最終年度の平成26年4月に京都で開催される国際血管生物学会IVBM2014において、本新学術領域が共催団体として血管-神経ワイヤリングに関わるシンポジウムを行う予定になっている。さらに国内においても、平成23年度の日本細胞生物学会大会(札幌)や平成24年度の日本神経科学大会Neuro2012(名古屋)等で血管-神経ワイヤリングに関わるシンポジウムを企画し、本新学術領域の計画・公募班員が組織委員・オーガナイザーとして積極的な役割を果たしており、今後もこうした機会をとらえて研究成果の公表を広く進めていく予定である。

一方、平成22年12月9日に開設した本新学術領域「血管-神経ワイヤリング」の専用ホームページの活用を引き続き進めて、研究成果を効率的に発信すると共に、新しい実験・解析方法の情報、技術講習会についても広く研究者に提供する。また、このホームページによる情報発信・情報提供に加えて、紙媒体「血管-神経ワイヤリング」ニュースレターの発行を、引き続き年1回程度行う。

## (11) 総括班評価者による評価の状況

総括班評価者：須田年生教授（慶応慶応義塾大学・医学部）・向山洋介博士（米国国立衛生研究所）

「血管-神経ワイヤリング」という新しい融合領域を構築する初期の目的は、研究期間前半ではあるものの、十分果たしていると考えられる。すでに一定の研究成果があがり、特に領域代表の高橋(淑)先生の研究である「背側大動脈による交感神経前駆細胞の移動制御」がScience誌に掲載されることは、本新学術領域研究を主導する成果として、計画研究グループおよび公募研究グループのドライビングフォースになると期待している。

研究内容については、国際的な研究動向と照らし合わせ、本新学術領域研究の特徴を一段と明確にすることを推奨する。本研究領域の目的にもあるように「血管-神経ワイヤリング」研究は、先駆的な3Dイメージング法を駆使した組織内血管網および神経網のマクロ解剖学的解析が土台にあつてこそ、それに関わる細胞挙動、細胞間シグナリングの分子の研究につながると考えられる。例えば、神経堤細胞の挙動、網膜血管網の発生など、血管網や神経網の構造や発生過程がこれまでの研究で明らかにされている組織では、個々の細胞集団の挙動に着目したミクロ解剖学的解析と分子の解明につながる研究が期待される。一方、研究項目A02の「血管-神経相互作用を支える分子の解明」に紹介された研究には、こうしたマクロ解剖学的解析に基づく「血管-神経ワイヤリング」の構造的特徴にどのように結びつくのか、検討すべき課題がいくつかある。そこで、研究項目A01の「血管-神経可視化リソース」に基づく「血管-神経ワイヤリング」の解剖学的解析とA02の「血管-神経相互作用を支える分子の解明」の研究を、さらに有機的に結びつけるためのさらなる工夫を期待したい。

本新学術領域研究は血管生物学と神経科学そして発生生物学の新しい融合領域であり、「血管-神経ワイヤリング」の研究から得られた知見が、各々の研究領域の基本原理の解明にどれだけ貢献するか（例えば血管網分岐パターンや神経堤細胞の挙動の基本原理など）、今後の展開が大いに期待される。

領域班会議での顔合わせや研究発表が契機となって、研究者間での交流が活発に行われている。特に若手研究者が臆することなく意見を交わす姿は、欧米で研究経験のある領域代表の高橋（淑）先生をはじめとする総括班の先生方の努力によるものと思われる。こうした雰囲気の中で共同研究が生まれ、ブレークスルーやシナジー効果につながる。ことに班員相互の共同研究が強く期待される。

本年11月に行われる国際シンポジウムは、「血管-神経ワイヤリング」に携わる研究者が集う場であり、さらに本研究の重要性を国内外にアピールする絶好の機会である。特筆すべき点は、欧米の研究を見ても、本新学術領域研究が目指す「血管-神経可視化リソース」に基づく「血管-神経ワイヤリング」の解剖学的解析を正面から研究している研究者は以外と少なく、本研究領域から発信される多くの研究成果が、国際的に高く評価されることは十分に予想されることである。