

領域略称名：血管と神経 領域番号：3213

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「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年度～平成26年度

平成27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)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	7
2. 研究領域の設定目的の達成度	9
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	12
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	13
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	19
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	25
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	27
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	31
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	32
11. 総括班評価者による評価	33

研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00	22122001 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	平成 22 年度～ 平成 26 年度	高橋 淑子	京都大学・院理・教授	2
A01 計	22122002 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	平成 22 年度～ 平成 26 年度	久保田 義顕	慶應義塾大学・医学部・講師 →同教授	1
A01 計	22122003 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	平成 22 年度～ 平成 26 年度	望月 直樹	国立循環器病センター・部長	2
A01 計	22122004 血管－神経ネットワークの形成・維持に関わる相互依存性	平成 22 年度～ 平成 26 年度	高橋 淑子	奈良先端大学バイオ・教授→ 京都大学・院理・教授	5
A01 計	22122005 腸内の神経前駆細胞の移動を支える血管組織	平成 22 年度～ 平成 26 年度	榎本 秀樹	理化学研究所・チームリーダー → 神戸大学・院医・教授	3
A02 計	22122006 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	平成 22 年度～ 平成 26 年度	関口 清俊	大阪大学・蛋白質研究所・教授	3
A02 計	22122007 膜蛋白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	平成 22 年度～ 平成 26 年度	瀬原 淳子	京都大学・再生所・教授	2
A02 計	22122008 血管－神経相互作用を担うシグナル分子の網羅的探索	平成 22 年度～ 平成 26 年度	榎本 和生	国立遺伝研・准教授→ 大阪バイオ研・部長→ 東京大学・院理・教授	3
A02 計	22122009 血管由来の細胞外因子による神経幹細胞の制御	平成 22 年度～ 平成 26 年度	太田 訓正	熊本大学・院医薬・准教授	1
計画研究 計 9 件					

A01 公	23122501 ゼブラフィッシュ変異体 における神経・血管形成	平成23年度～ 平成24年度	東海林 互	東北大学・加齢医学研究所・助教	1
A02 公	23122502 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	平成23年度～ 平成24年度	今井 淳太	東北大学・院医・講師	1
A01 公	23122503 血管内皮細胞と諸器官の ワイヤリング機構の解明	平成23年度～ 平成24年度	依馬 正次	筑波大学・人間総合・講師→ 滋賀医大・教授	1
A02 公	23122504 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	平成23年度～ 平成24年度	渡部 徹郎	東京大学・院医・准教授→ 東京薬科大学・生命科学・教授	1
A02 公	23122505 血管内皮による神経再生 作用の賦活化におけるR ac1 GTPaseの 意義の検討	平成23年度～ 平成24年度	澤田 直樹	東京医科歯科大学・講師	1
A01 公	23122506 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	平成23年度～ 平成24年度	山本 誠士	富山大学・院医・助教	1
A01 公	23122507 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 の解析	平成23年度～ 平成24年度	林 良敬	名古屋大学・環境研・准教授	1
A01 公	23122508 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	平成23年度～ 平成24年度	浅井 直也	名古屋大学・院医・准教授	1
A02 公	23122509 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	平成23年度～ 平成24年度	山下 潤	京大・再生研・准教授→ 京大・iPS細胞研・教授	1
A02 公	23122510 新規シエディング活性化 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	平成23年度～ 平成24年度	大野 美紀子	京都大学・院医・助教	1
A01 公	23122511 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－	平成23年度～ 平成24年度	木戸屋 浩康	大阪大学・微生物病研究所・助教	1
A02 公	23122512 血管由来因子による神経 回路の自発的再生機構の 増強	平成23年度～ 平成24年度	村松 里衣子	大阪大学・院医・助教→ 同准教授	1

A01 公	23122513 神経活動に伴う血流調節の生後発達過程とアストロサイト	平平成 23 年度～平成 24 年度	森田 光洋	神戸大学・院理・准教授	1
A02 公	23122514 血管系と神経系のネットワーク形成の共通分子基盤	平成 23 年度～平成 24 年度	力武 良行	神戸大学・院医・准教授	1
A02 公	23122515 S l i t - R o b o シグナルによる血管網形成の制御機構の解明	平成 23 年度～平成 24 年度	山崎 大輔	神戸大学・院医・助教→ 大阪大学・微生物病研・助教	1
A01 公	23122516 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	平成 23 年度～平成 24 年度	高橋 弘雄	奈良県立医科大学・医学部・助教	1
A02 公	23122517 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	平成 23 年度～平成 24 年度	中原 努	北里大学・薬学部・准教授	4
A02 公	23122518 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	平成 23 年度～平成 24 年度	並木 淳	慶應義塾大学・医学部・講師	1
A02 公	23122519 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	平成 23 年度～平成 24 年度	菅田 浩司	慶應義塾大学・医学部・助教	1
A02 公	23122520 新規巨大タンパク質ミステリンによる血管・神経形成の制御	平成 23 年度～平成 24 年度	森戸 大介	京都産業大学・研究員	1
A01 公	23122521 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	平成 23 年度～平成 24 年度	江藤 圭	生理学研究所・研究員	1
A01 公	23122522 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	平成 23 年度～平成 24 年度	出口 友則	産業技術総合研究所・研究員	1
A01 公	23122523 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	平成 23 年度～平成 24 年度	大久保 直	自然科学研究機構・助教→ 北里大・医・准教授	1
A01 公	23122524 大脳皮質形成と血管新生の相互関連の解析	平成 23 年度～平成 24 年度	永田 浩一	愛知県心障害者コロニー・部長	6
A02 公	23122525 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	平成 23 年度～平成 24 年度	岸本 一郎	国立循環器病研究センター・医長	1

A02 公	25122701 膝β細胞増殖を促す迷走神経由来因子の探索	平成25年度～ 平成26年度	今井 淳太	東北大学・院医・講師	1
A01 公	25122702 血管と諸器官のワイヤリング機構	平成25年度～ 平成26年度	依馬 正次	筑波大学・人間総合・講師 →滋賀医大・教授	1
A01 公	25122703 神経軸索再生を制御する神経－血管ワイヤリング機構	平成25年度～ 平成26年度	長谷川 潤	筑波大学・医・准教授	3
A02 公	25122704 血管細胞－オリゴデンドロサイト細胞系譜の相互依存性の解明	平成25年度～ 平成26年度	石崎 泰樹	群馬大学・院医・教授	4
A01 公	25122705 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	平成25年度～ 平成26年度	渡部 徹郎	東京大学・院医・准教授→東京薬科大学・生命科学・教授	1
A02 公	25122706 アストロサイトに発現するNdr g 2による血管－神経連関モニタリング	平成25年度～ 平成26年度	宝田 美佳	金沢大学・医・助教	4
A02 公	25122707 血管－神経ガイダンスにおける共通分子実態の解明	平成25年度～ 平成26年度	山岸 覚	浜松医科大学・解剖学・助教	1
A01 公	25122708 膝島の発生・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析	平成25年度～ 平成26年度	林 良敬	名古屋大学・環境研・准教授	1
A02 公	25122709 循環動態調節における交感神経分布様式の意義	平成25年度～ 平成26年度	大野 美紀子	京都大学・院医・助教	4
A01 公	25122710 神経が支配する「動静脈ワイヤリング」の新概念	平成25年度～ 平成26年度	木戸屋 浩康	大阪大学・微生物病研究所・助教	1
A02 公	25122711 中枢神経組織の修復に関わる血管由来分子の探索	平成25年度～ 平成26年度	村松 里衣子	大阪大学・院医・准教授	1
A02 公	25122712 網膜における血管－神経ワイヤリング破綻機構の解明と予防・回復法の確立	平成25年度～ 平成26年度	中原 努	北里大学・薬学部・准教授	1
A02 公	25122714 血液脳関門のワイヤリング形成における静的秩序獲得機構	平成25年度～ 平成26年度	菅田 浩司	慶應義塾大学・医学部・助教	1
A02 公	25122715 神経幹細胞の自己複製とneurogenesis に関わる血管内皮分泌因子の解析	平成25年度～ 平成26年度	並木 淳	慶應義塾大学・医学部・講師	1

A02 公	25122716 交感神経による血管支配 における e p h r i n - A 1 の機能解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	家口 勝昭	東京女子医科大学・薬理学・助教	1
A02 公	25122717 モヤモヤ病タンパク質ミ ステリンによる血管・神経 形成の制御	平成 25 年度～ 平成 26 年度	森戸 大介	京都産業大学・研究員	1
A01 公	25122718 大脳皮質細胞系譜におけ る血管発生の役割	平成 25 年度～ 平成 26 年度	水谷 健一	同志社大学・院脳科学・准教授	6
A01 公	25122719 精子幹細胞ニッチと血管 のワイヤリング	平成 25 年度～ 平成 26 年度	北舘 祐	基礎生物学研究所・助教	1
A02 公	25122720 領域特殊化された基底膜 が仲介する知覚神経一毛 包幹細胞相互依存	平成 25 年度～ 平成 26 年度	藤原 裕展	理化学研究所・チームリーダー	2
A01 公	25122721 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	平成 25 年度～ 平成 26 年度	出口 友則	産業技術総合研究所・研究員	1
A01 公	25122722 大脳皮質形成と血管新生 の相互関連の解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	永田 浩一	愛知県心障者コロニー・部長	1
公募研究 計 46 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

<研究分野の学術的背景>

私たち脊椎動物は、体の隅々にまで血管網や神経網を発達させることにより、複雑な高次機能の獲得とその情報処理とを可能にしてきた。これらの血管-神経2大ネットワークが形成される時、その3次元パターンは決してランダムではなく、遺伝的なプログラムに従う。さらに重要なこととして、**血管-神経ネットワークの形成や機能発揮には、お互いの存在を必要とする**。これらの相互依存性（血管-神経ワイヤリング）は、例えば図1に示すような血管-神経の明瞭な伴走性や、その伴走性/密着性によるホメオスタシスの調節（例：自律神経による血管収縮）などからもわかるように、生体機能の根幹を支える基盤として位置づけられ、その重要性は主に臨床の現場において古くから認識されてきた。

しかしながら、これほどまでに重要である血管-神経ワイヤリングの成り立ちのしくみは、現代生命科学においてはほとんど理解されていない。その理由として、**従来の血管研究と神経研究が、それぞれ**

「異なる学問領域」として別々に発展してきたことが挙げられる。そこでは解析対象が血管あるいは神経のどちらかに限定され、双方の細胞を個体内で同時追跡する解析などは、ほとんど行われてこなかった。

近年になって、血管-神経ワイヤリングの理解に向けた知見が徐々に提唱され始めた。例えば、**Netrin** や **Semaphorin** など神経軸索の伸長を調節する因子が、血管細胞にも作用する可能性などである。領域代表者の高橋らは、血管の分岐パターンが神経系との相互作用によって制御されるなど、血管研究分野において未解決のまま残されていた課題の突破に向けた足がかりをつかんでいる (*Dev Cell* 2008)。これらの発見は、独自に開発した血管-神経操作法によって可能になった (*PNAS* 2009; *Dev Biol* 2007)。また、虚血状態など「緊急状態」に応答して神経幹細胞が分化する際、それに密着する血管が「足場（ニッチ）」として重要な役割をもつことが、本領域構成メンバーを中心にして示されている (太田 *Dev Cell* 2004; 澤本（高橋の分担者） *Science* 2006)。このように、**血管-神経ワイヤリングの成立機構を知るためには、血管から神経に働きかける作用と、神経から血管に働きかける作用の双方を理解することが重要である**。本領域においては、これらのワイヤリング機構の解明にむけてオリジナルな研究を展開させている8名のメンバーを中心として、両者相互作用の成立機構を分子レベルから組織・細胞レベルにいたるまで、総合的に解析できる素地が整った。

<本領域研究における到達目標>

これらの背景を受け本領域においては、**血管と神経の間で働く相互作用を生み出す細胞挙動と、血管-神経間に生じる相互作用を支える分子実体に焦点を当て、両者間のワイヤリング機構を解き明かすことを目的とする**。

血管-神経ワイヤリングの成立過程では、形成されたネットワーク同士の相互作用はもとより、さらに初期のステップ、つまり血管-神経の**前駆細胞**の振る舞いによって、両者間の多様な相互作用が生み出される。それは例えば、胚発生期における末梢神経のダイナミックな挙動が近傍血管と密接な関係を保ちながら厳密に制御され、その結果として機能的な神経ネットワークを作り上げる過程や、成体脳内の神経幹細胞が神経へと分化する過程の中に見てとれる。



図1. 血管ネットワークと神経ネットワークの間には密接な相互作用（ワイヤリング）があるらしい。これらはどのようにして出来るのか？

目的（つづき）

つまり血管-神経ワイヤリングの成立機構を理解するためには、①血管-神経相互作用を生み出す多様な細胞挙動（増殖、分化、移動）の生体内可視化法などによる同時追跡と、②両者間の相互作用を支える細胞間シグナルの実体解明の2点が重要な課題として挙げられる（図2）。以下、これら2点に焦点をあてて計画された本領域の研究内容と到達目標を概説する。

① 血管-神経相互依存性を支える細胞挙動（主に研究項目[A01]）

図2に示すように、血管と隣接する神経前駆細胞/神経軸索との間に生じる相互作用は、例えば血管分岐の誘発や、互いを足場とした細胞移動/軸索伸展を制御するなど、血管-神経ネットワーク形成にとって不可欠なステップとして位置づけられる。そこで、相互依存性を生み出す血管や神経の細胞を、中枢・末梢神経全体にわたって広く探索し追跡する。これらの解析にあたり、生体内ライブイメージング法などの最先端技術は必須であるため、領域内で積極的に共有し、グループ研究力の強化を図る。

② 血管-神経相互依存性を支える分子実体（主に研究項目[A02]）

血管-神経相互作用の分子実体の解明に向けて、両者の細胞間に作用するシグナル分子群に注目し、その役割と制御機構を探る。具体的には、血管-神経間に働くと考えられる分泌因子(BMPやVEGFなど)や、近接環境因子として作用する細胞外基質とその受容体(インテグリンなど)、そして新規分子群の網羅的探索を基軸として、これらの細胞間シグナリングが血管-神経ワイヤリング成立の過程で「いつ、どこで、どのように」作用するのかを解明する。

①+② 血管-神経融合研究と項目間連携による領域全体の到達目標

[A02]で解析される分子シグナルの知見を[A01]にフィードバックさせることにより、「血管-神経ワイヤリングを支える普遍原理の解明」をめざす。そこではワイヤリングを生み出すさまざまな細胞挙動が、細胞間シグナルのレベルにおいて一定の共通原理で説明できることが期待される。

<我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域>

血管生物学と神経科学は、それぞれの分野において近年大きく発展したが、両分野を俯瞰した統合生物学は未だ確立されていない。本領域の構成メンバーは、「血管-神経間の“リンク”を読み解くことこそが、それぞれの分野で未解決の問題にブレークスルーをもたらすはずである」と考え、これらの問題意識を発展させて「血管-神経ワイヤリングバイオロジー」という新規の学術領域を世界に先駆けて創出することを目指す。

本領域でおこなう血管-神経融合研究は、従来の血管生物学や神経科学、そして発生生物学が対象としてきたそれぞれの研究分野を、より広く横断的にリンクさせる起爆剤になることが期待される。また生体機能の調節やその破綻による病態発症（脳神経変性や精神疾患など）の理解において、これまで未解決であった諸問題を血管-神経ワイヤリング機構から解き明かすなど、未来型学術分野の基盤をなすものである。

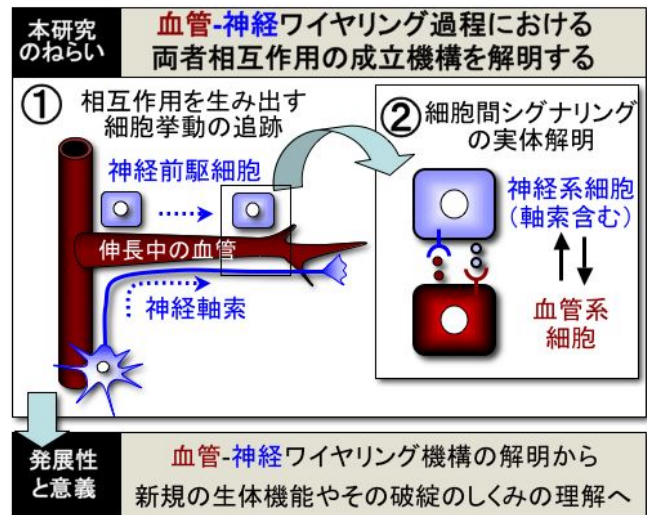


図2. 本研究のねらい

血管-神経ワイヤリングの過程にみられる相互作用の理解に向けて、①血管や神経前駆細胞/軸索の挙動を生体内可視化技術などを用いて同時追跡すると共に、②両者間の相互作用を支える細胞間シグナルの分子実体を解き明かす。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

本領域では、血管-神経ワイヤリング機構の総合理解に向けて、まず“いつ、どこで、どの血管と神経がワイヤリングしているのか”を突き止め、次にこれらワイヤリングの分子実体を炙り出すことを目的として研究を進めた。以下に、「新しい学問領域の開拓」と、「血管-神経ワイヤリングバイオロジーの進捗」という2項目に大別した達成度を記す。

【新しい学問領域の開拓】

本領域がスタートする以前は、「血管-神経相互作用」というキーワードを投げかけても、それに振り向く研究者はほとんどいなかった。というのも、血管生物学と神経科学はいずれも巨大分野を確立しており、それぞれが独立して発展してきたからである。いいかえれば、血管-神経相互作用という新しい概念への挑戦意欲のある人間が力を合わせてこの領域を立ち上げたという経緯がある。従って、文字通り新領域として出発したこの班の運営は、試行錯誤を余儀なくされた。総括班が一丸となって、血管-神経ワイヤリング生物学の周知に務めた。そして5年間の活動が終了した今、血管-神経ワイヤリングは、我が国の生命学者に広く浸透したキーワードとなったという確信をもつ。このことは、たとえば、「血管-神経ワイヤリング」をテーマとした講演の依頼数が飛躍的に増えたこと、また総説ジャーナルが「血管-神経ワイヤリング」の特集号を出したことからみてもとれる。また、世界的にも血管-神経ワイヤリング研究の機運が高まっている中で、本領域が世界の注目を浴びたことは特筆に値する。

また本領域では、血管-神経ワイヤリングを足がかりにして、さらに大きなワイヤリングバイオロジーの創設を目指した活動を行ってきた。真に新しい分野の創設に寄与できたということ、そして世界の潮流を創り出したという2点において、当初の目的達成度は>100%と評価されてよい。

【血管-神経ワイヤリングバイオロジーの進捗：基本原理がみえてきた】

研究期間の前半は、主に同一個体内で血管-神経を同時に可視化するという解析が精力的に進んだ。そして後半には、両者ワイヤリングの制御機構が次々と明らかにされた。これらのことは、モデル動物横断的に、研究項目[A01]における最先端生体内ライブイメージング技術を中心とした研究と、研究項目[A02]での血管-神経相互依存性を支える分子実体研究との密な連携によって順調に進行した。54件の研究を個別にみるとすべてが順調とは言い難いが、領域全体では当初の予想を越える新たな発見が続いたことから、達成度は極めて良好であると自己評価したい。以下、具体的な進捗状況を記す。

① 血管→神経への作用

末梢組織においては、血管性シグナルが神経系細胞に作用するケースが多いことがわかった。この知見は、未分化神経細胞が血管に沿って移動したり、血管性シグナルによって分化制御を受けることに加え、神経からのびる繊維（軸索など）も血管に沿ってパターンニング制御を受けるというエビデンスによるものであり、主に背側大動脈から神経堤細胞へのシグナル研究（高橋（淑））や、腸内神経細胞の移動を制御する血管研究（榎本（秀））によってもたらされた（*Science* 2012; *Nat Neurosci* 2012; *J Clin Invest* 2012; *Science* 2013; *J Neurosci* 2015 in press; *Development* in press など）。

(つづき)

一方で古くから知られていた、背根神経節からのシグナルによって血管網が形成されるなどの知見を総合すると、神経前駆細胞（未分化細胞をふくむ）が個々の細胞として移動や分化、そして軸索伸展を遂げる際には血管→神経という作用シグナルが優性であり、一方で神経節のような細胞集団が形成されると、それらが VEGF などを発現し始めて神経→血管というシグナルが動きはじめるというシナリオが描ける段階まで辿り着いた。血管から神経に働く作用について、その共通原理の理解が大きく進んだといつてよい。

この血管→神経作用シグナルの分子実体については、VEGF のみならず、BMP の重要性がクローズアップされるなど、新たなシグナル機構の関与がみえてきた（主に高橋（淑）；*Science* 2012; *Science* 2013）。

② 神経→血管への作用

神経から血管に働く作用の概念は、主に中枢神経系（脳・脊髄）内の血管形成原理に当てはまる。発生過程では、先に形成されている脳や脊髄の内部に向かって血管が進入する。従って、必然的に神経→血管へのシグナルが重要な役割をもつ。本領域で得られた重要知見は、中枢神経系組織内の神経分化状態が血管の走行パターンを規定するという概念である。脊髄をモデルとした解析から、未分化神経層と分化神経層の境界に沿って血管が走行することが見出され、その「道」は VEGF の濃度が規定することがわかった（高橋（淑）；*PLoS ONE* 2015）。このことは、より複雑な構造をもつ脳内血管の形成機構にも当てはまる。また中枢神経系組織による VEGF 濃度制御の実体として、神経細胞内の VEGF 受容体エンドサイトーシスの機能がマウス網膜を解析モデルとして明らかにされた。このエンドサイトーシス機能が不全になると VEGF の濃度勾配が破綻し、結果として網膜内血管の過形成がおこる。糖尿病患者の失明原因である血管形成異常の原因解明に大きく近づいた（久保田；*Nat Med* 2012; *Cell* 2014）。中枢神経系-血管ワイヤリング研究は、さらに新たな問題意識を惹起させた。なぜ中枢神経系内にはリンパ管が侵入しないのか？その疑問に答える解析も本領域で進行し、BMP9 など TGF β ファミリーがリンパ管の脳内侵入を抑制するメカニズムが提示された（渡部；*J Cell Sci* 2011; *PNAS* 2013; *J Biochem* 2012）。

③ 脳特異的に働く血管ワイヤリング

主に哺乳類の脳を対象として、脳室下帯における神経幹細胞の血管性ニッチ、血液-脳関門（BBB）、そして脳損傷時における神経再生と血管ワイヤリングという3点が、本領域で設定された。紙面の都合上、血管性ニッチと脳損傷の2点についての達成度を以下に記す。

3-1：脳室下帯の神経幹細胞を制御する血管性ニッチ：神経幹細胞の制御に関わるとされる“フラクトン”と名付けられた細胞外基質（ECM）の正体が明らかになった。主に関口を中心とした研究において、世界最大ECM抗体ライブラリー（*J Cell Biol* 2012）を駆使した解析から、フラクトンは神経幹細胞が自身の足場として分泌・不溶化する構造であることが明らかになった。フラクトンが血管組織の一部として認識されていたこれまでの通説を覆す大きな発見である。この発見はすでに、国内外の学会シンポジウムで複数回発表されている（高橋班分担者の澤本と関口の共同研究；論文準備中）。では、神経幹細胞の維持に関わる血管性ニッチの実体とはなんだろうか？太田が以前同定していた Tsukushi タンパク質が、その実体であることを突き止めた（*PNAS* 2011）。驚くことに、Tsukushi は血管性と神経性の両方で働く多機能ニッチ分子である。神経幹細胞を保護する全く新しい多層的なメカニズムが初めてみえてきた（投稿中）。

(つづき)

3-2 : 脳損傷時における神経再生と血管ワイヤリング : 脳梗塞などで脳が損傷を受けた場合、脳室下帯における神経幹細胞が活性化されて損傷部位に送られると同時に、神経細胞への分化が進む。この一連の過程で、脳内血管が重要な役割を担うことが見出された。血管は、神経幹細胞が脳室下帯から離脱・遊走する際に、その足場を提供する。二光子顕微鏡を用いた *in vivo* ライブイメージング法を用いることによって、脳内を移動する神経細胞が、血管などの周囲環境によって厳密に制御されることがわかった (高橋 (淑) の分担者である澤本の研究 ; *Nat Commun* 2014; *Neuron* 2010)。さらには、中枢神経系損傷後の神経回路修復時において、血管が修復促進効果を持つことが見出され、続いて血管性プロスタサイクリンがその分子実体であることがわかった。指定難病である多発性硬化症のモデル動物を用いたこれらの解析は、ヒト難病の治療への道を開くと期待される (村松: *Nat Med* 2012; *Nat Med* 2013; *J Biol Chem* in press)

④ 血管-神経ワイヤリングにおける ECM の役割

血管と神経という異なる組織間のコミュニケーションが成立するには、分泌因子に加えて細胞外基質 (ECM) の関与が不可欠である。しかしながら従来の ECM 研究はもっぱら *in vitro* の解析が主流であった。高橋 (淑) と関口の共同研究により、ECM を代表するファイブロネクチンが、生体内において異なる組織間をトランスロケートするという事実が世界に先駆けて発見された (高橋 (淑) & 関口; *PNAS* 2014)。この解析は血管-神経そのものをモデルとしたわけではないが、血管-神経相互作用を理解する上で新しい概念を提供するものと評価される。同じく、藤原は皮膚をモデルとして、ECM が組織特異的な分布をすること、またこの分布が皮膚の生理機能に直結することなどを見出した (藤原 ; *PNAS* 2014)。ECM の動態が血管-神経ワイヤリングの鍵を握ることが証明された。

なお、血管-神経ワイヤリングに関わるシグナリング機構に関しては、ECM 以外にも新規分子を含む多くの分子群が見出され、その作用機序が解明された (主なものとして、榎本 (和) : *Science* 2012; *Nat Commun* 2015, *Gene Dev* in press, 瀬原 ; *Nat Commun* 2014, 望月 ; *Dev Cell* 2015, *Dev Cell* 2014, *J Cell Biol* 2013, *J Clin Invest* 2012 など)

⑤ 新たなワイヤリングバイオロジーの創出に向けて

血管-神経ワイヤリング研究は、多くの萌芽研究につながった。代表例として、動脈と静脈の併走機構の解明があげられる。動脈性因子が静脈に作用することにより、静脈が「すべるように」誘引されること、またこのとき細胞外基質の分解が必須であることなどが見出された (木戸屋 ; *Dev Cell* 2015)。動脈-静脈ワイヤリング研究が、血管-神経ワイヤリング研究にフィードバックできることはいままでのない。

【追記 : 若手育成 : 研究マインドの変革】

13 ページの「3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況」にも述べているように、本領域は、血管と神経を別々に進めてきた研究者が互いに理解するという活動が最もクリティカルであった。総括班の熱い働きかけに対して公募班が見事にこたえてくれたおかげで、血管-神経融合研究が成就した。この成功体験は本領域に留まらず、特に若手公募班員たちの今後の研究生活にとって良い影響を及ぼしたに違いない。自分の専門性は深く追求しつつも、他分野にも視野を広く広げることで、新しい研究が展開することを実体験してくれた。若手研究者の未来志向的マインドの醸成に大きく貢献したと確信する。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

<血管系と神経系との融合 ～研究マインドの改革～>

本領域は、従来別々に発展してきた血管生物学と神経科学とを融合させるという大きな目的をもってスタートした。しなしながら、両分野とも高度に専門化され、少しでも分野から離れると専門用語などが理解し合えないという状況であった。これらの問題の克服にあたり、まず構成員同士の徹底的なコミュニケーションを図った。領域研究の性格上、公募班のほとんどが、血管系あるいは神経系のどちらかの専門家であったため、班会議において全班員による口頭発表の際「どんなに素人質問でも良いので、血管の専門家は神経の専門家に向けて質問する、また神経の専門家は血管の専門家に向けて質問をする」ということを義務づけた。最初は様子見だった公募班員もすぐに打ち解けて、「分野外からの質問にも前向きに答える」という雰囲気が作られた。さらには、分野外からの質問にこそバイオロジーのエッセンスがあるという意外な発見も多くあり、班員達は異分野融合研究の意義と楽しさを実感することができた。このような経験は、従来の特化した専門分野内会議では決して得ることができなかつたものであり、血管-神経に限らず、基礎研究の本来のあり方を考え直す貴重な機会として、若手研究者に大きなインパクトを与えた。

以上のような血管-神経融合を促すための環境作りにあたり、領域代表者のリーダーシップのもと、総括班のメンバーが一致団結して努力し続けたことの意味は大きい。第1期公募班が参画した研究期間（平成23年度～平成24年度）においてすでに融合研究推進環境が整ったため、第2期公募班が参画した班会議（平成25年度～平成26年度）では、公募班の約半数が入れ替わったにもかかわらず、班員達の自発的な融合研究の推進活動が行われたことは特筆に値する。このように、基礎研究者の本来あるべき姿を成功体験した若手研究者が多く育ったことを誇りに思うと同時に、今後は血管-神経研究のみならず、他の多くの異分野との融合研究へと視野を広げてくれることを強く期待したい。

<研究機関移動に伴う事務連絡の混乱>

平成24年度に、領域代表者の高橋が奈良先端大学から京都大学に異動した際、両大学間の事務局連絡の混乱から、総括班活動の若干の停滞が見られたが、大きなトラブルには至らなかった。

<組織変更の効果>

第1期、第2期と、公募班の約半数が入れ替わった。第2期にあたっては、血管-神経のバランスも改善され、血管-神経融合研究の成熟期を迎えることができた。血管-神経融合の新規性からか、第1期の公募班への応募をためらった研究者も多かったようである。というのも、第2期の応募では第1期に比べ、質の高い研究提案が多くみられた。第1期の研究をとおして血管-神経融合研究が国内に広く浸透し全国の研究者を刺激した結果、本領域研究の趣旨がより理解されたと判断している。

<ガン生物学における血管-神経ワイヤリングバイオロジーの問題>

申請時に受けたヒヤリングで、ガンにおける血管-神経ワイヤリングの推進強化というアドバイスを受け、公募要領をとおして周知したが、第1期ではこの内容の申請はゼロだった。第2期に向けてさらに広く周知したところ、1件の申請があり採択した。この公募研究は順調に進捗している。今後はガン生物学との融合にも注力すべきと判断される。

4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

1. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況

1-1. 審査結果所見

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実体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機軸とした、斬新な新興・融合領域の創成が期待できる。血管生物学と神経科学のクロストークの実体解明は、疾患の病態解明だけでなく、治療法や創薬の開発に結びつく可能性が大きく、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ほしいという意見もあった。

1-2. 上記審査コメントへの対応状況

基本的には申請内容がほぼ承認されていることから、申請書に記した研究計画のスムーズな遂行を心がけた。同時に、血管の生理機能の機能解析にも展開したらどうかという指摘をいただいたので、血管-神経研究の過程で見えてくる未知の生理機能にも注目した研究を推進すべく領域運営を行ったところ、以下の成果を得た。①腸神経-血管ワイヤリングの発展的解析の結果、非ミエリン性のグリア細胞が腸神経損傷後の神経再生に重要な役割をもつことがわかった（榎本（秀）：*Nat Neurosci* 2012; *J Neurosci* 2015 in press）。②血管-神経ワイヤリングの初期形成機構（高橋：*Science* 2012）の研究成果とそれに関連する世界の最先端研究を、生理機能に注目して総説として発表した（高橋、榎本（秀）：*Science* 2013）。③血管-神経ワイヤリングの発展形として、同じくワイヤリングする動脈-静脈の伴走性メカニズムの研究が進み、これらの伴走性が体温調節に必須であるエビデンスを世界に先駆けて発見した（木戸屋：*Dev Cell* 2015）。④網膜内の血管形成機構の解析から、活性酸素シグナルが腫瘍や網膜血管新生病における病的血管新生を正に制御していることを見出した（久保田；*Nat Med* 2012; *Cell* 2014）。

審査コメントを受けてこのような成果を得ることができたことに、深く感謝したい。

2. 中間評価で指摘を受けた事項への対応状況

2-1. 評価結果：A+（研究領域の設定目的に照らして、期待以上の進展が認められる）

2-2. 中間評価のコメント（抜粋）

総合所見

本研究領域は、脊椎動物体内にくまなく張り巡らされ、個体の維持に不可欠な2大構造ネットワークである血管系と神経系との相互依存的な関係を「血管-神経ワイヤリング」として、その発生と再生過程における構造形態学的基盤と分子シグナリングを統一的に理解することを目的としている。従来、血管生物学と神経科学は独立に発展してきたが、本研究領域は新規可視化リソースを整備し、両者を共通解析基盤にのせ、それらを利用した成果が得られ始めており、融合領域確立に成功している。領域代表者のリーダーシップにより、総括班が中心となり血管-神経の相互作用を解明する研究者が、有機的に連携した研究が推進されている。また、若手研究者や女性研究者の登用を積極的に行っており、人材育成も十分に行われていると評価できる。

評価に当たっての着目点ごとの所見

(a) 研究の進展状況：本研究領域の成果として、ハイインパクトな学術雑誌に優れた論文が発表されており、現在得られつつある成果も含めると、研究成果は旧来の血管生物学や神経科学に留まらず、発生生物

学や生命科学全体に波及効果をもつものと思われる。

(b) 研究成果：各研究者の特徴を生かした共同研究が進められている。特に可視化解析技術の開発に積極的

であり、新たな研究領域の創出につながることを期待される。非常にインパクトのある研究成果も多く出ているが、今後は現在推進されている共同研究をより一層強化し、目的達成のために具体的な成果が得られることを期待する。

(c) 研究組織：本研究領域を構成する研究者間の連携により共同研究が合計で40件近く進行しており、従来接点を持たなかった研究者間の共同研究実施という観点から見れば、活発な異分野連携が行われている。(中略)ただし、公募研究において、血管系と神経系のバランスを考慮することも必要であろう。

(d) 研究費の使用：研究費の使用について、特に問題点はなかった。

(e) 今後の研究領域の推進方策：A01とA02の研究項目間でのより密接な連携が望まれる。

2-3. 上記中間評価コメントへの対応状況など

上記中間コメントを受け、第2期目の公募班募集においては、第1期目の約半数を入れ替えて、血管系と神経系のバランスを充実させた。研究項目 A01 と A02 の連携に関しては、高橋を中心とした共同研究体制をさらに推進させ、特に細胞外基質 (ECM) 研究を強化した。その結果として、ECM を代表するファイブロネクチンタンパク質が異なる組織間をトランスロケートするという、これまでの定説を覆す発見がなされた(高橋、関口 ; *PNAS* 2014)。加えて、総括班によるスムーズな運営を継続させ、未来型の融合研究分野として「ワイヤリングバイオロジー」の創出を検討した。

第1期の領域活動で得た成果を、第2期にさらにスムーズに展開できたことの意義は高い。中間評価で頂いたコメントに深く感謝したい。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する] (3 ページ程度)

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

【研究項目 [A01] 血管-神経相互依存性を支える細胞挙動】

● 計画研究[A01-1] 久保田義顕

「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」

- ① **神経の低酸素応答による網膜血管パターンニングの制御**: 視覚に特化した中枢神経系の一部である網膜の発生において、神経における Hypoxia inducible factor a (HIF-1a)の活性が、Platelet-derived growth factor A (PDGF-A) の発現を介し、アストロサイト網の形成、ひいては適切な密度の血管網形成に寄与することを明らかにした (*Development* 2010; *Dev Biol* 2012)。
- ② **血管-神経共通の作用分子である ATM による病的血管新生制御**: Atm (Ataxia telangiectasia mutated) キナーゼは神経・血管双方の機能に重要な役割を有し、ヒト Atm 欠損 (A-T) は眼球・皮膚の毛細血管拡張、小脳性運動失調症といった血管・神経異常をきたすことが知られている。この ATM が活性酸素の制御を介して腫瘍や網膜血管新生病における病的血管新生を正に制御していることを見出した (*Nat Med* 2012)。
- ③ **血管-神経間での VEGF の取り合いにより規定される血管伸長の方向性**: 新生仔期網膜において神経は 2 型 VEGF 受容体 (VEGFR2) を介して旺盛に VEGF を取り込み・消化しており、神経周囲の VEGF 濃度を低く保つことにより、血管の進入を制限していることを見出した (*Cell* 2014)。

● 計画研究[A01-2] 望月直樹

「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」

- ① **動脈による神経伴走誘導の分子メカニズムの解明**: ゼブラフィッシュ大動脈から分泌される Vegfc によって運動神経に発現する Vegfr3 を活性化することによる伴走誘導機構を解明した (*Development* 2013)。
- ② **血管ライブイメージングによる血管伸張機構の解明**: 一般的な血管伸張分子機構を解明することにより、誘導因子が神経にも共通に作用するか否かを検討するために、血管の伸張過程の新たな鍵分子を同定した (*Development* 2014; *Developmental Cell* 2015)。
- ③ **神経・血管の足場となる細胞外環境の検討**: 中胚葉から発生する血管と外胚葉に由来する神経が同じ足場を利用するかを調べたところ中胚葉も外胚葉も、内胚葉の欠損により発生異常を生じることを明らかにした (*Developmental Cell* 2014)。

● 計画研究[A01-3] 高橋淑子 (分担者: 澤本和延)

「血管-神経ネットワークの形成・維持に関わる相互依存性」

- ① **神経前駆細胞由来の形態形成を制御する血管性シグナルの解明**: 初期発生における神経堤細胞 (NC 細胞) 由来の交感神経節前駆細胞の複雑な形態形成が、背側大動脈によって制御されることを世界に先駆けて発見した。血管性の BMP が周囲の細胞に作用しケモカインや Neuregulin1 などが発現されることで、NC 細胞に対する誘引活性が調節される。副腎髄質の形成にも血管性シグナルが関与することをつきとめ、長い間の論争に終止符を打った (*Science* 2012)。原著論文に報告したこれらの内容と、関連する世界的先端研究をまとめて総説として発表した (*Science* 2013)。この総説は、[A01-4]榎本 (秀) との共著であり、まさしく本領域から生み出された成果が濃縮された総説として大きなインパクトを与えることができた。
- ② **中枢神経系における血管走向制御機構の解明**: 中枢神経系 (脳・脊髄) は体のなかで最も酸素消費量の多い器官であり、脳・脊髄の内部に作られる血管ネットワークの形成は厳密な制御を受ける。トリ

胚脊髄をモデルとして、脊髄内の神経未分化層（内側に存在）と、分化神経層（外側に存在）の境界領域が血管形成の場を提供していること、また VEGF とアンチ VEGF の活性がバランスよく制御されることなどを見出した。この機構は、中枢神経組織全体にわたる血管ワイヤリング基本原理として認識される（*PLoS ONE* 2015）。

- ③ **組織ワイヤリングを制御するシグナリング**: 血管-神経ワイヤリングを支える分子機構の本質として、細胞外基質（ECM）に注目し、[A02-5]の関口グループと共同研究を行った。ECM の多組織間における分子挙動を可視化したところ、ECM の代表的分子であるファイブロネクチンが隣接組織にトランスロケートするという事実を掴んだ。生体内で ECM が多組織間をやりわたるという現象の報告は世界でも例がなく、大きなインパクトを与えた（*PNAS* 2014）。同様に、組織ワイヤリングを代表する管組織の伸長を制御する分子として、FGF8 が重要な働きをもつことを見出した。特筆すべきこととして、胚全体の成長が FGF8 の作用領域を規定することにより、胚成長レートがそのままワイヤリング成長を制御するという新規コンセプトを打ち出すことができた（*Development in press*）。
- ④ **新生ニューロンの移動メカニズムの解明**: (分担者である澤本氏による研究): マウス成体脳において、新生ニューロンは血管を含めた一定のルートに沿って移動する。その制御メカニズムとして、ニューロンがアストロサイトに作用してトンネル状の通り道を形成させること（*Neuron* 2010）や、RhoGAP 蛋白質 Gmip によるブレーキング機構（*Nat Commun* 2014）などを解明した。また二光子顕微鏡を用いた *in vivo* ライブイメージングによって、感覚入力依存的な神経再生機構を見出すと共に、これらの機構に血管が関与することを見出している（*J Neurosci* 2011；論文準備中）。

● 計画研究[A01-4] 榎本秀樹

「腸内の神経前駆細胞の移動を支える血管組織」

- ① **腸管神経発生における血管-神経前駆細胞間の相互作用**: 発生過程で腸管が一次ループ構造（小腸と大腸が平行に並び接する）の時期に、血管を足場にして小腸から大腸に「近道移動」する神経前駆細胞群 tmENCC を発見し、tmENCC が大腸神経系の主要な細胞起源であることを突き止めた。近道移動には、大腸筋肉層に発現する神経栄養因子 GDNF と血管由来の細胞外因子が必要であることを明らかにした。（*Nat Neurosci* 2012）。
- ② **ヒルシュスプルング病における血管-神経関連細胞の挙動**: ヒルシュスプルング病モデルマウスで、血管非依存性に大腸に侵入する細胞は、発生後期で細胞死を起し、病態誘導形成に寄与していることを明らかにした。（*J Neurosci* 2009）。また腸管内の血管に沿って走行する神経繊維に付随するシュワン細胞の一部が神経細胞に分化転換して、腸管神経系に寄与していることを世界に先駆けて発見した。（*J Neurosci* 2015 *in press*）。また孤発性ヒルシュスプルング病が「近道移動」の障害と関連するのと対照的に、症候群性ヒルシュスプルング病は、転写因子の機能異常から惹起される神経-グリア分化異常によって誘導されることを明らかにした。（*J Clin Invest* 2012, *J Neurosci* 2013）。

● [A01]公募班の主な研究成果

- ① **血管可視化マウス遺伝学**: 血管-神経ワイヤリング解析に極めて有効な全身性血管可視化マウスが作製され、本領域研究期間をとおして班員間で共有されることにより、多くの成果が生み出された（依馬: *Development* 2011; *Genesis* 2012; *Blood* 2012）
- ② **中枢神経系内の血管ワイヤリング**: 依馬氏により提供された血管可視化マウスを用いて、脳内の微小血管パターン of 新たな規則性が見出された。また脳内において低酸素応答性の高い細胞群が同定された（水谷: *PLoS One* *in press*）。血管とは対照的に、リンパ管は中枢神経系組織内には形成されない。そのしくみとして、BMP9 などの TGF β スーパーファミリーによる制御機構が明らかになった（渡部: *J Cell Sci* 2011; *PNAS* 2013; *J Biochem* 2012）。
- ③ **ワイヤリングバイオロジーの新たな展開**: 血管-神経の伴走に類似したものとして、動脈-静脈の伴走があるが、この伴走を可能とする細胞機能や伴走の生理的意義は長らく不明であった。木戸屋（公募）

は Apelin とその受容体 APJ が動脈-静脈の伴走性を規定することを見出した。さらに動脈からのシグナルに応答して、静脈が「すべるように」誘引されること、そしてこの誘引現象には周囲の細胞外基質の分解が必要であることがわかった。特筆すべきは、動脈-静脈伴走性が体温調節に必須であるという新しい発見である (木戸屋: *Oncogene* 2012; *Developmental Cell* 2015)。

【研究項目 [A02] 血管-神経相互依存性を支える分子実体】

● 計画研究[A02-5] 関口清俊

「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」

- ① 脳室下帯に存在する斑点状基底膜“フラクトン”の分子の実体と機能の解明: フラクトンがこれまで提唱されてきた血管基底膜の延伸構造ではなく、神経幹細胞/アストロサイトが自身の足場として分泌・不溶化する構造であり、神経幹細胞の恒常性維持に関与する可能性が高いことを明らかにした。通説を覆す大きな発見と位置づけられる (計画班高橋グループの分担者である澤本氏と連携して実施; 論文作成中)
- ② リンパ管形成を制御する新規細胞外基質分子の発見: インテグリン $\alpha 9 \beta 1$ の高親和性リガンドである polydom/SVEP1 を同定した。polydom 欠失マウスは集合リンパ管の形成不全による重度の浮腫を呈し、出生後直ちに死亡する。polydom 欠失マウスではリンパ管形成を司る転写因子 Foxc2 の発現が顕著に低下しており、polydom の下流で Foxc2 が制御されていることが明らかとなった。計画班[A01-2]望月グループとの共同研究。 (*J Biol Chem* 2012; 論文作成中)

● 計画研究[A02-6] 瀬原淳子

「膜蛋白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」

- ① ADAM8 と ADAM19 による役割と機能: ADAM8 が PSGL-1 のエクトドメインシェディングに関わり、血管-血球接着制御に重要な役割を担うことを見出した (*Mech Dev* 2015)。また、神経堤細胞に発現する ADAM19 が心臓の冠状動脈の走行を制御することを、ノックアウトマウスを用いて見出した (論文準備中)。
- ② 神経産生は ErbB シグナルに依存する: ゼブラフィッシュ脳における subbasal 側での神経前駆細胞分裂による神経産生とその Neuregulin 依存性を見出した。神経産生に関与する細胞間シグナル分子の発見から、神経再生に関わる血管性シグナルの解析へと展開中 (*PLoS ONE* 2015)。
- ③ miR-195/497 による組織幹細胞制御機構: 組織幹細胞が miR-195/497 などの microRNA 依存的に静止期に入ることを、これらの解析に適した骨格筋形成をモデルとして見出した (*Nature Commun* 2014)。これらの分子が、神経幹細胞とその血管性シグナルによる制御に関与する可能性が浮上した (論文準備中)

● 計画研究[A02-7] 榎本和生

「血管-神経相互作用を担うシグナル分子の網羅的探索」

- ① ショウジョウバエ気管-神経並走構造の発見: ショウジョウバエは血管系をもたず、かわりに体全体に張り巡らされている気管が脊椎動物の血管モデルとして広く用いられている。気管と神経に異なる蛍光蛋白質をドライブさせることにより、気管系と神経系を同一個体内で同時に可視化することを可能とした。その可視化システムを用いて発生過程における気管系と神経系のダイナミクスを詳細に観察し、成虫羽原基などにおいて気管と感覚ニューロン求心性軸索が、緊密な並走構造を構築することを発見した (*Genes Dev* 2015; 未発表データ)。
- ② 血管-神経並走構造を担う接着因子 NCAM/FasII の同定: 組織特異的 RNAi 法を利用することにより、気管-神経相互作用に関わる因子群を網羅的に同定するスクリーニング系を確立した。それを用いて、液性因子、受容体、接着因子を含む約 200 遺伝子をスクリーニングし、気管-神経相互作用を担う主要

因子として IgG スーパーファミリーに属する接着因子 NCAM/FasII を世界に先駆けて同定した (*Science* 2013; *Nat Commun* 2015; 未発表データ)。

● 計画研究[A02-8] 太田訓正

「血管由来の細胞外因子による神経幹細胞の制御」

- ① **Tsukushi が脳内幹細胞制御に関わる血管性シグナルであることを発見**: Tsukushi KO マウスで観察される側脳室拡張が、血管周皮細胞に Tsukushi タンパク質を過剰発現させると抑えられた。また、血管周皮細胞特異的に Tsukushi 遺伝子を欠損させると、側脳室の拡張が誘導された。これらの結果より、血管周皮細胞において産生される Tsukushi が血管性ニッチの分子実体であることを明らかにした (*Dev Neurobiol* 2015; *PNAS* 2011; 論文投稿中)。

● [A02]公募班の主な研究成果

- ① **血管-神経ワイヤリングを支えるシグナル分子機構**: 脳内に発症するモヤモヤ病の原因遺伝子ミスチリンの作用機序が明らかになった。ミスチリン分子は ATP アーゼ活性とユビキチンリガーゼ活性を同時にもつという唯一の分子であること、またミスチリンが血管、神経、筋肉などさまざまな場所で機能するという知見が得られた (森戸: *Sci Rep* 2014)。脳梗塞後の神経修復に関与する血管性のシグナルがエクソゾームを介して働くことが示された (石崎: 論文準備中)。脳内血液-脳関門 (BBB) の機能におけるアストロサイトの新規役割が見出された (宝田: *J Neurochem* 2014) ショウジョウバエが BBB 解析の良いモデルになることが示された (管田: *PNAS* 2011)。細胞外基質の組織特異性が異なる組織間ワイヤリングに重要であることがわかった (藤原: *PNAS* 2014)。
- ② **血管-神経ワイヤリングの生理的意義**: 神経栄養因子受容体 (p75NTR) のシェディングを介して作用する Nardilysin(NRDc)が交感神経の生理的アポトーシスを抑制することがわかった。NRDc の機能不全によって低血圧症が引き起こされた (大野: *Neurobiol Aging* 2013)。中枢神経傷害後の神経回路修復に血管が重要な役割を担うこと、そしてこれらのシグナルの実体として、血管性プロスタサイクリンが見出された。指定難病である多発性硬化症のモデル動物を用いたこれらの解析は、ヒト難病の治療への道を開くものである (村松: *Nat Med* 2012; *Nat Med* 2013; *J Biol Chem* in press)。血管内皮由来の分泌蛋白質が、成体哺乳類において持続的な神経機能維持に重要な役割を演じていることを明らかにした。(並木; *Stem cells Int* 2012)。
- ③ **ガン生物におけるワイヤリングバイオロジーの展開**: 交感神経除去によりガンの肺転移が顕著に抑制されることがわかった。本来ガン転移に先だってみられる新生ニューロンそしてマクロファージや毛細血管の制御に、交感神経が関与することがわかった (家口: 論文準備中)

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

主な発表論文

2015

【A01 計画研究】

1. Atsuta, Y. and *Takahashi, Y.: FGF8 coordinates tissue elongation and cell epithelialization during early kidney tubulogenesis. *Development*, in press
2. Takahashi T, Takase Y, Yoshino T, Saito D, Tadokoro R and *Takahashi, Y. Angiogenesis in the developing spinal cord: Blood vessel exclusion from neural progenitor region is mediated by VEGF and its antagonists. *PLOS ONE* 10(1): e0116119, 2015.
3. Wakayama Y, Fukuhara S, Ando K, Matsuda M, *Mochizuki N. Cdc42 mediates BMP-induced sprouting angiogenesis through Fmnl3-driven assembly of endothelial filopodia in zebrafish. *Dev. Cell* 32(1): 109-22, 2015
4. Kashiwada T, Fukuhara S, Terai K, Tanaka T, Wakayama Y, Ando K, Nakajima H, Fukui H, Yuge S, Saito Y, Gemma A, *Mochizuki N. β -catenin-dependent transcription is central to BMP-mediated formation of venous vessels. *Development* 142 (3): 497-509, 2015

【A01 公募研究】

1. Kidoya H, Naito H, Muramatsu F, Yamakawa D, Jia W, Ikawa M, Sonobe T, Tsuchimochi H, Shirai M, Adams RH, Fukamizu A, *Takakura N. APJ Regulates Parallel Alignment of Arteries and Veins in the Skin. *Dev Cell* 33(3):247-259, 2015.
2. Inoue M, Kuroda T, Honda A, Komobayashi-Suzuki M, Komai T, Shinkai Y, and *Mizutani K. Prdm8 regulates the morphological transition at multipolar phase during neocortical development. *PLoS ONE* (in press).

【A02 計画研究】

1. Yasunaga K, Tezuka A, Ishikawa N, Dairyo Y, Togashi K, Koizumi H and *Emoto K. Adult *Drosophila* sensory neurons specify dendrite territories independent of dendritic contacts through the Wnt5-Drl signaling pathway. *Genes Dev* in press.
2. Sato T, Sato F, Kamezaki A, Sakaguchi K, Tanigome R, Kawakami K, Sehara-Fujisawa A. Neuregulin 1 type II-ErbB signaling promotes cell divisions generating neurons from neural progenitor cells in the developing zebrafish brain. *PLoS ONE*, in press.
3. Kanamori T, Yoshino J, Yasunaga K, Dairyo Y and *Emoto K. Local endocytosis triggers dendrite thinning and pruning in *Drosophila* sensory neurons. *Nat Commun* 6: 6515, 2015.
4. Felemban, A.A.M., Song, X., Kawano, R., Uezono, N., Ito, A., Ahmed, G., Hossain, M., Nakashima, K., Tanaka, H., and *Ohta, K. Akhirin regulates the proliferation and differentiation of neural stem cells in intact and injured mouse spinal cord. *Dev Neurobiol* 75: 494-504, 2015.
5. Li X, Qian H, Takizawa M, Koga H, Tsuchisaka A, Ishii N, Hayakawa T, Ohara K, Sitaru C, Zillikens D, Sekiguchi K. Hirako Y and *Hashimoto T. N-linked glycosylation on laminin γ 1 influences recognition of anti-laminin γ 1 pemphigoid autoantibodies. *J Dermatol Sci* 77(2): 125-129, 2015.

【A02 公募研究】

1. *Muramatsu R. Kuroda M, Matoba K, Hsiaoyun L, Takahashi C, Koyama Y, *Yamashita T. Prostacyclin prevents pericyte loss and demyelination induced by lysophosphatidylcholine in the central nervous system. *J Biol Chem* in press

2014

【A01 計画研究】

1. ©Yoshino T, Saito D, Atsuta Y, Uchiyama C, Ueda S, Sekiguchi K and *Takahashi Y. Interepithelial signaling with nephric duct is required for the formation of overlying coelomic epithelial cell sheet. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(18):6660-6665, 2014.
2. Ota H, Hikita T, Sawada M, Nishioka T, Matsumoto M, Komura M, Ohno A, Kamiya Y, Miyamoto T, Asai N, Enomoto A, Takahashi M, Kaibuchi K, Sobue K, and *Sawamoto K. Speed control for neuronal migration in the postnatal brain by Gmp13-mediated local inactivation of RhoA. *Nat Commun* 5: 4532, 2014.
3. Okabe K, Kobayashi S, Yamada T, Kurihara T, Tai-Nagara I, Miyamoto T, Mukoyama YS, Sato TN, Suda T, Ema M and *Kubota Y. Neurons limit angiogenesis by titrating VEGF in retina. *Cell* 159: 584-596, 2014.
4. Fukui H, Terai K, Nakajima H, Chiba A, Fukuhara S, *Mochizuki N. S1P-Yap1 signaling regulates endoderm formation required for cardiac precursor cell migration in zebrafish. *Dev Cell* 31(1): 128-136, 2014.
5. ©Zheng LS, Hitoshi S, Kaneko N, Takao K, Miyakawa T, Tanaka Y, Xia H, Kalinke U, Kudo K, Kanba S, Ikenaka K, and *Sawamoto K. Mechanisms for interferon- α -induced depression and neural stem cell dysfunction. *Stem Cell Rep* 3: 73-84, 2014.

【A01 公募研究】

1. Inaguma Y, Hamada N, Tabata H, Iwamoto I, Mizuno M, Nishimura VY, Ito H, Morishita R, Suzuki M, Ohno K, Kumagai T and *Nagata K. *SIL1*, a causative cochaperone gene of Marinesco-Sjögren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. *EMBO Mol Med* 6: 414-429, 2014.
2. ©Takahashi T, Ohnishi H, Sugiura Y, Honda K, Suematsu M, Kawasaki T, Deguchi T, Fujii T, Orihashi K, Hippo Y, Watanabe T, Yamagaki T and *Yuba S. Non-neuronal acetylcholine as an endogenous regulator of proliferation and differentiation of Lgr5-positive stem cells in mice. *FEBS J* 281(20): 4672-90, 2014.

【A02 計画研究】

1. Sato T, Yamamoto T, Sehara-Fujisawa A. miR-195/497 induce postnatal quiescence of skeletal muscle stem cells. *Nat Commun* 5: 4597, 2014.
2. ©*Nakagawa M, Taniguchi Y, Senda S, Takizawa N, Ichisaka T, Asano K, Morizane A, Doi D, Takahashi J, Nishizawa M, Yoshida Y, Toyoda T, Osafune K, Sekiguchi K and Yamanaka S. A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells. *Sci Rep* 4: 3594.
3. ©Doi D, Samata B, Katsukawa M, Kikuchi T, Morizane A, Ono Y, Sekiguchi K, Nakagawa M, Parmar M and *Takahashi J. Isolation of human induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors by cell sorting for successful transplantation. *Stem Cell Rep* 2(3): 337-350, 2014.

【A02 公募研究】

1. *Takarada-Iemata M, Kezuka D, Takeichi T, Ikawa M, Hattori T, Kitao Y and Hori O. Deletion of N-myc downstream-regulated gene 2 attenuates reactive astrogliosis and inflammatory response in a mouse model of cortical stab injury. *J Neurochem*. 130(3):374-87, 2014.
2. Morito D, Nishikawa K, Hoseki J, Kitamura A, Kotani Y, Kiso K, Kinjo M, Fujiyoshi Y and *Nagata K. Moyamoya disease-associated protein myosin/RNF213 is a novel AAA+ ATPase, which dynamically changes its oligomeric state. *Sci Rep* 4: 4442, 2014.
3. ©Donati G, Proserpio V, Lichtenberger BM, Natsuga K, Sinclair R, *Fujiwara H, *Watt FM (2014) Epidermal Wnt/ β -catenin signaling regulates adipocyte differentiation via secretion of adipogenic factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111 (15): E1501-1509, 2014.

2013

【A01 計画研究】

1. Takase Y, Tadokoro R and *Takahashi Y. A low cost labeling with highlighter ink efficiently visualizes developing blood vessels in avian and mouse embryos. *Dev Growth Differ* 55(9):792-801, 2013.
2. *Takahashi Y, Sipp D and *Enomoto H. (Review) Tissue interactions in neural crest cell development and disease. *Science* 341(6148): 860-863, 2013.

3. Kishimoto N, Asakawa K, Madelaine R, Blader P, Kawakami K and *Sawamoto K. Interhemispheric asymmetry of olfactory input-dependent neuronal specification in the adult brain. *Nat Neurosci* 16: 884-888, 2013.
4. Uesaka T, Nagashimada M and *Enomoto H. GDNF signaling levels control migration and neuronal differentiation of enteric ganglion precursors. *J Neurosci* in Press, 2013.
5. Kwon HB, Fukuhara S, Asakawa K, Ando K, Kashiwada T, Kawakami K, Hibi M, Kwon YG, Kim KW, Alitalo K and *Mochizuki N. The parallel growth of motoneuron axons with the dorsal aorta depends on Vegfc/Vegfr3 signaling in zebrafish. *Development* 140 (19): 4081-90, 2013.
6. Ando K, Fukuhara S, Moriya T, Obara Y, Nakahata N and *Mochizuki N. Rap1 potentiates endothelial cell junctions by spatially controlling myosin II activity and actin organization. *J Cell Biol* 202 (6): 901-16, 2013.

【A01 公募研究】

1. Fukami A, Seino Y, *Ozaki N, Yamamoto M, Sugiyama C, Sakamoto-Miura E, Himeno T, Takagishi Y, Tsunekawa S, Ali S, Drucker DJ, Murata Y, Seino Y, Oiso Y and *Hayashi Y. Ectopic expression of GIP in pancreatic β -cells maintains enhanced insulin secretion in mice with complete absence of proglucagon-derived peptides. *Diabetes* 62(2): 510-8, 2013.
2. Hamada N, Ito H, Iwamoto I, Mizuno M, Morishita R, Inaguma Y, Kawamoto S, Tabata H and *Nagata K. Biochemical and morphological characterization of A2BP1 in the neuronal tissue. *J Neurosci Res* 91:1303-11, 2013.

【A02 計画研究】

1. Kanamori T, Kanai M, Dairyo Y, Yasunaga K, Morikawa R and *Emoto K. Compartmentalized calcium transients trigger dendrite pruning in *Drosophila* sensory neurons. *Science* 340: 1475-1478, 2013.

【A02 公募研究】

1. Ohno M, Hiraoka Y, Lichtenthaler S.F, Nishi K, Saijo S, Matsuoka T, Tomimoto H, Araki W, Takahashi R, Kita T, Kimura T and *Nishi E. Nardilysin prevents amyloid plaque formation by enhancing α -secretase activity in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol Aging* (13):319-9, 2013.

2012

【A01 計画研究】

1. Saito D, Takase Y, Murai H and *Takahashi Y. The dorsal aorta initiates a molecular cascade that instructs sympatho-adrenal specification. *Science* 336(6088): 1578-1581, 2012.
2. Hirota Y, Sawada M, Kida YS, Huang S, Yamada O, Sakaguchi M, Ogura T, Okano H and *Sawamoto K. Roles of planar cell polarity signaling in maturation of neuronal precursor cells in the postnatal mouse olfactory bulb. *Stem Cells* 30: 1726-1733, 2012.
3. Nishiyama C, Uesaka T, Manabe T, Yonekura Y, Nagasawa T, Newgreen DF, Young HM and *Enomoto H. Trans-mesenteric neural crest cells are the principal source for the colonic enteric nervous system. *Nat Neurosci* 15(9): 1211-1218, 2012.
4. Nagashimada M, Ohta H, Li C, Nakao K, Uesaka T, Brunet J-F, Amiel J, Trochet D, Wakayama T and *Enomoto H. Autonomic neurocristopathy-associated mutations in PHOX2B dysregulate Sox10 expression . *J Clin Invest* 122(9): 3145-3158, 2012.
5. 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(1): 106-14, 2012.
6. Okuno Y, Nakamura-Ishizu A, Otsu K, Suda T and *Kubota Y. Pathological neoangiogenesis depends on oxidative stress regulation by ATM. *Nat Med* 18(8): 1208-16, 2012.
7. *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 (4): 1416-26, 2012.

【A01 公募研究】

1. Matsumoto K, Azami T, Otsu A, Takase H, Ishitobi H, Tanaka J, Miwa Y, Takahashi S and *Ema M. Study of normal and pathological blood vessel morphogenesis in Flt1-tdsRed BAC Tg mice. *Genesis* 50(7):561-71, 2012

2. 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 *Emma M. Genome-wide identification of endothelial cell-enriched genes in the mouse embryo. *Blood* 120(4): 914-23, 2012.
3. Mihira H, Suzuki HI, Akatsu Y, Yoshimatsu Y, Igarashi T, Miyazono K and *Watabe T. TGF- β -induced mesenchymal transition of MS-1 endothelial cells requires Smad-dependent cooperative activation of Rho signals and MRTF-A. *J Biochem* 151(2): 145-156, 2012
4. Kido 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* 31(27): 3254-64, 2012.

【A02 計画研究】

1. Niimori D, Kawano R, Felemban A, Niimori-Kita K, Tanaka H, Ihn H and *Ohta K. Tsukushi controls the hair cycle by regulating TGF- β 1 signaling. *Dev Biol* 372: 81-7, 2012.
2. Kiyozumi D, Takeichi M, Nakano I, Sato Y, Fukuda T and *Sekiguchi K. Basement membrane assembly of the integrin α 8 β 1 ligand nephronectin requires Fraser syndrome-associated proteins. *J Cell Biol* 197(5): 677-689, 2012.
3. 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 α 9 β 1 *J Biol Chem* 287(30): 25615-25630, 2012.

【A02 公募研究】

1. *Namiki J, Suzuki S, Masuda T, Ishihama Y and Okano H. Nestin protein is phosphorylated in adult neural stem/progenitor cells and not endothelial progenitor cells. *Stem Cells Int* 2012: 430138, doi:10.1155/2012/430138, 2012.
2. Muramatsu R, Takahashi C, Miyake S, Fujimura H, Mochizuki H and *Yamashita T. Angiogenesis induced by CNS inflammation promotes neuronal remodeling through vessel-derived prostacyclin. *Nat Med* 18 (11): 1658-64, 2012.

2011

【A01 計画研究】

1. *Takahashi Y. Editorial (Invited) Rekindling Japan's Spirit. *Science* 332(6035): 1241, 2011.
2. 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(2): 382-395, 2011.
3. Sawada M, Kaneko N, Inada H, Wake H, Kato Y, Yanagawa Y, Kobayashi K, Nemoto T, Nabekura J and *Sawamoto K. Sensory input regulates spatial and subtype-specific patterns of neuronal turnover in the adult olfactory bulb. *J Neurosci* 31: 11587-11596, 2011.
4. *Kubota Y, Takubo K, Hirashima M, Nagoshi N, Kishi K, Okuno Y, Nakamura-Ishizu A, Sano K, Murakami M, Emma 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(5): 949-60, 2011.
5. 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(19): 5264-72, 2011.
6. 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 β -Catenin. *J Biol Chem* 286(10): 8055-66, 2011.

【A01 公募研究】

1. Ishitobi H, Wakamatsu A, Liu F, Azami T, Hamada M, Matsumoto K, Kataoka H, Kobayashi M, Choi K, Nishikawa S, -I, Takahashi S and *Emma M. Molecular basis for Flk1 expression in hemato-cardiovascular progenitors in the mouse. *Development* 138(24): 5357-5368, 2011
2. 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(Pt 16): 2753-2762, 2011

【A02 計画研究】

1. 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.

2. ***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 transmembrane protein Frizzled4. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 14962-7, 2011.

【A02 公募研究】

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(47): 18977-82, 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 (4): 488-94, 2011.

2010

【A01 計画研究】

1. Ikeda M, Hirota Y, Sakaguchi M, Yamada O, Kida YS, Ogura T, Otsuka T, Okano H and ***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.
2. Hirota Y, Meunier A, Huang S, Shimosawa T, Yamada O, Kida YS, Inoue M, Ito T, Kato H, Sakaguchi M, Sunabori T, Nakaya MA, 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.
3. Kaneko N, Marín O, Koike M, Hirota Y, Uchiyama Y, Wu JY, Lu Q, Tessier-Lavigne M, Alvarez-Buylla A, Okano H, Rubenstein JL and ***Sawamoto, K**. New neurons clear the path of astrocytic processes for their rapid migration in the adult brain. *Neuron* 67: 213-223, 2010.
4. Uesaka T and ***Enomoto H**. Neural precursor death is central to the pathogenesis of intestinal aganglionosis in Ret hypomorphic mice. *J Neurosci* 30(15): 5211-5218, 2010.
5. Noda K, Zhang J, Fukuhara S, Kunimoto S, Yoshimura M and ***Mochizuki N**. Vascular Endothelial-Cadherin Stabilizes at Cell-Cell Junctions by Anchoring to Circumferential Actin Bundles through α - and β -Catenins in Cyclic AMP-Epac-Rap1 Signal-activated Endothelial Cells. *Mol Biol Cell* 21(4): 584-96, 2010.

【A02 計画研究】

1. 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.
2. 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(47): 36645-36655, 2010.
3. Tsutsui K, Manabe R, Yamada T, Nakano I, Oguri Y, Keene DR, Sengle G, Sakai LY and ***Sekiguchi K**. ADAMTSL-6 is a novel extracellular matrix protein that binds to fibrillin-1 and promotes fibrillin-1 fibril formation. *J Biol Chem* 285(7): 4870-4882, 2010.
4. Iida A, Sakaguchi K, Sato K, Sakurai H, Nishimura D, Iwaki A, Takeuchi M, Kobayashi M, Misaki K, Yonemura S, Kawahara A and ***Shara-Fujisawa A**. Metalloprotease-Dependent Onset of Blood Circulation In Zebrafish. *Current Biol* 20(12): 1110-6, 2010.

領域ホームページ

新学術領域研究「神経－血管ワイヤリングにおける相互依存性の成立基盤」

<http://develop.zool.kyoto-u.ac.jp/neurovascular/>

主催シンポジウム

1. 新学術領域「血管－神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」班会議（関西セミナーハウス（京都）2015年1月29-30日）
2. **2nd Neuro-Vascular Wiring International Symposium 2014**. (Seminar house Kansai, Kyoto; 28-29 January, 2015).
3. 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学会大会合同年会 シンポジウム20「神経血管相互依存性の分子実体と治療への展開」（奈良県新公会堂（奈良）2014年9月29日）。

4. **18th International Vascular Biology Meeting Symposium**14 “Neurovascular Interface”. (Miyakomesse, Kyoto; 14-17 April, 2014)
5. 新学術領域「血管—神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」班会議 (ホテル阪急エキスポパーク (大阪) 2013年8月26-28日)
6. 新学術領域「血管—神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」班会議 (奈良県新公会堂 (奈良) 2012年11月13-14日)
7. **1st Neuro-Vascular Wiring Symposium 2012**. (Nara Shin-kokaido, 12-13 November, 2012)
8. 新学術領域「血管—神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」班会議 (ホテルグリーンピア南阿蘇 (熊本) 2011年8月18-20日)
9. 新学術領域「血管—神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」班会議 (神戸市兵衛向陽閣 (神戸) 2011年1月17-19日)
10. 新学術領域「血管—神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」キックオフミーティング (千里ライフサイエンスセンター (大阪) 2010年9月13日)

アウトリーチ活動 (領域代表者による活動を抜粋)

1. 第105回愛知学院大学モーニングセミナー「細胞の声をきく！」～卵から体がつくられる不思議～ 愛知学院大学 (名古屋) 2014.12.9 学生・保護者・社会人対象
2. 第3回科学の甲子園 全国大会 特別シンポジウム「描け！カガクの未来予想図」パネリストとして参加、講演 「細胞の声を聞く！」を行う。西宮市 兵庫県立総合体育館 2014.3.23
3. 京都大学理学部九州講演会「動物のかたちづくり～細胞の不思議～」京都大学理学部九州講演会-ノーベル賞の源へ- 福岡市民会館 2013.10.13 小、中、高校生、高校教員対象
4. 平成25年度 SSH キャリア企画 「理系」で広がるキャリアパス～輝く理系女性たち～「夢と刺激を追い求めて～研究者として生きること～」 埼玉県立浦和第一女子高等学校 2013.08.19 高校生対象
5. 第8回女子中高生のための関西科学塾「卵から体ができあがるしくみ」 京都大学 2013.06.09 中、高校生対象
6. 「動物の発生にみる遺伝子と細胞のドラマ」 池田市 池田市民文化会館 2012.12.17 府立園芸高校対象
7. 第7回女子中高生のための関西科学塾「卵の中をのぞいてみよう！体作りの不思議」
8. 「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 (広島) 2011.11.17
9. 「体をつくる遺伝子たち」日仏会館科学講演 日仏会館ホール (東京) 2011.07.08
10. 「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 (広島) 2011.07.01
11. ラジオ出演 「細胞に魅せられて」ラジオ深夜便 ないとエッセー NHK ラジオ (2014.4)
12. 「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～ (広島) 2012.03.17
13. 「こころを整える」第26回国民文化祭京都2011 セッション2「文化が動く～進取の気風を世界へ」 (京都) 2011.03.05
14. 「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 (明石) 2010.11.28
15. 「卵から体が出来上がる仕組み-細胞の社会-」学研都市6大学連携「市民公開講座」(京都) 2010.11.27
16. 「この人に訊く」NHK 奈良 ならナビ 2010.06.14

7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

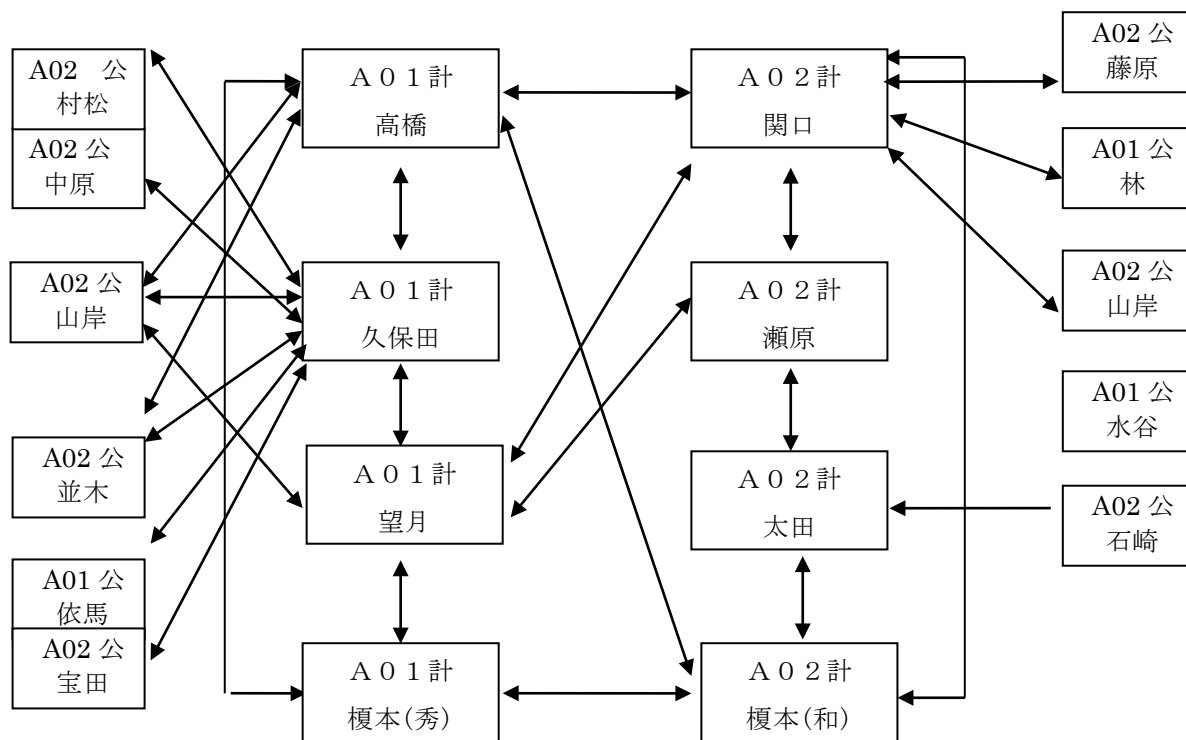
本領域では、これまで異なる研究領域として発展してきた血管生物学と神経科学の学術融合が最大の目標であり課題であった。そのために年1-2回開催した班会議では、班員の研究内容について議論する時間をできる限り提供した。これにより異分野の研究者が相互理解を深め、研究者間の議論の中から実りのある連携へと発展させることを狙った。

また提供しうる研究技術や研究材料に関する情報を常に交換し、総括班主導のもとで、情報共有による班員同士の融合研究を加速させることを狙った。

また最初の2年間において、計画班員が中心となり、マウス、トリ胚、ゼブラフィッシュ、ショウジョウバエなど各種モデル生物において、血管網と神経網を可視化できるトランスジェニック系統を確立し、共有リソースとして領域内で自由に使用できるようにした。加えて、計画班員が購入した顕微鏡などの高額研究機器は、領域内班員も高い自由度をもって使用できるようにシステムを構築した。

その結果、計画研究者8名間の共同研究25件に加えて、計画研究者と公募研究者、および公募研究者間においても、それぞれ49件の共同研究が行われた。特筆すべきは、血管生物学分野と神経科学分野の研究者間で21件の共同研究が行われたことである。血管生物学と神経科学の融合研究は世界的にもほとんど行われておらず、本邦においていち早く、血管生物学と神経科学との融合に先鞭をつけることが出来たと考える。

計画研究／公募研究間の連携図（一部を抜粋）



領域内連携の実例（一部を抜粋）

【計画班内の連携】

高橋（A01）-久保田（A01）

血管-神経ワイヤリングに関わる VEGFR1 による VEGF のトラッピング機構について、連携した研究を行った（論文準備中）。

高橋（A01）-榎本（秀）（A02）

神経堤細胞の形成や維持における血管の役割について連携した研究をおこなった。その一部は総説論文内に記されている（*Science* 341: 860-863 (2013)）。

高橋（A01）-関口（A02）

異なる組織間に働く相互作用に、細胞外基質であるファイブロネクチンに関わることを示した。特筆すべきは、相互作用する2種類の組織のうち、一方の組織のみがファイブロネクチンを産生し、それがもう一方の組織まで輸送されるという全く新しい発見である（*PNAS* 111: 6660-6665 (2014)）

高橋（A01）-榎本（和）（A02）

血管-神経ワイヤリングに関わる細胞内カルシウムシグナルの生体内可視化法の開発に向けた連携が進んでいる（論文準備中）。

望月（A01）-瀬原（A02）

ゼブラフィッシュの血管可視化トランスジェニックラインを用いた研究を行った。βカテニンの転写活性をモニタリングできる個体を用いた解析を共同で行った。

望月（A01）-関口（A02）

血管と神経両者の足場となる細胞外基質 *polydome* のゼブラフィッシュにおける血管形成機構について検討した。リンパ管新生の足場となることを証明することができた。本研究は伴走機構を解明する上で基質の重要性を示す研究となった。

榎本（秀）（A02）-榎本（和）（A02）

神経前駆細胞移動を制御する分子候補探索において榎本和グループのデータを元に候補分子の絞り込みが可能であった。

太田（A02）-関口（A02）

分泌型タンパク質 Equarin のレンズ発生時における機能解析を行い、2報の論文を発表した（*Song et al., Dev. Biol.* 2012; *Song et al., Dev. Dyn.*, 2013）。

【計画班-公募班間もしくは公募班員間の連携】

望月（A01 計）-依馬（A01 公）

血管内皮細胞特異的に発現する遺伝子のプロファイリングを江馬が行い、その発現分子のゼブラフィッシュにおける血管での発現（動脈、静脈、リンパ管）を詳細に検討した。

久保田（A01 計）-村松（A02 公）

遺伝子組み換えマウスを提供した。

久保田（A01 計）-中原（A02 公）

網膜の *in situ* ハイブリダイゼーションに関する技術供与を受け、分子機構の解析に応用した。

榎本（秀）（A02 計）-藤原（A02 公）

Ret-eGFP マウスの供与を受け、皮膚末梢神経切断法など実験ツールと方法の共有により、毛包の神経分布における細胞外マトリックスの役割の解析が格段に進んだ。

澤本（A01 計：高橋の分担）-並木（A02 公）

神経幹細胞ニッチ蛋白質を投与したマウスにおける *neurogenesis* の解析を行った。

依馬（A01 公）-宝田（A02 公）

中枢神経系病態における血管動態の解明：Flt1-tdsRed::Flk1-GFP BAC トランスジェニックマウスの供与を受けた。

依馬（A01 公）-石崎（A02 公）

VEGF 受容体-1 (VEGFR1, Flt1) を発現する細胞が赤色に光り、VEGF 受容体-2 (VEGFR2, Flk1) を発現する細胞が緑に光る遺伝子改変マウス (*Flk1-GFP/Flt1-tdsRed* BAC トランスジェニックマウス) の供与を受けて、マウス脳の白質梗塞モデルにおける血管内皮細胞の動態解析も行った。

水谷（A01 公）-永田（A01 公）

発達期マウス大脳の血管アトラス作成に関する共同研究を行った。

山岸（A02 公）-宝田（A02 公）

宝田によって作成された脳梗塞モデルを用いて山岸が免疫染色を行い、神経軸索ガイダンス因子の梗塞時における発現上昇を見出すことができた。

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

総括班および各計画研究の代表者は、期間中適正な研究費の支出を行った。

本領域は特定の支援班を設定しなかったが、計画班が購入した高額機器（イメージング機器、遺伝子導入機器、遺伝子解析機器など）を班員全員が自由に使用できるように連絡システムを構築した。

また活動期間の最初の2年間において、計画班員が中心となり、マウス、トリ胚、ゼブラフィッシュ、ショウジョウバエなど各種モデル生物において、血管網と神経網を可視化できる遺伝子導入法もしくはトランスジェニック動物を確立し、共有リソースとして領域内で自由に使用できるようにした。

総括班の活動は、領域会議や国際シンポジウムなどの会議の開催・運営、セミナーや学会シンポジウム開催などの成果発信、若手研究者のサポート、ホームページによる研究活動や成果の社会への発信など、領域活動を支える業務を主とした。

研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 2	レーザー共焦点光刺激顕微鏡	モリキュラーデバイス社製	1	32,999,400	32,999,400	大阪バイオ研究所
	リアルタイム共焦点スキャナシステム	横河電機 CUS-X1-ASP2	1	24,927,000	24,927,000	理化学研究所
	共焦点レーザー顕微鏡システム A1R 電動倒立顕微鏡システム	株式会社ニコンインステック	1	15,905,012	15,905,012	奈良先端大
	クリオスタット	Ti-E(HUB-A)PFS-NA 他 米国サーモフィッシャーサイエンティフィック社製	1	6,784,680	6,784,680	熊本大学
2 3	共焦点顕微鏡システム	ライカマイクロシステムズ社製 SP5/MP5 用	1	24,262,350	24,262,350	大阪バイオ研究所
	共焦点レーザー顕微鏡システム A1R	株式会社ニコンインステック A1R	1	16,017,750	16,017,750	奈良先端大
	共焦点顕微鏡システム	ライカ社/TCP SP8-CS1BS	1	13,993,500	13,993,500	大阪バイオ研究所
	フォトアクチベーションシステム	オリンパス社製	1	9,471,000	9,471,000	理化学研究所
	ゼブラフィッシュ飼育殺菌循環ユニット	FRAPPA-CSU-Y	1	1,651,650	1,651,650	循環器病センター研
2 4	培養細胞画像解析システム	キーエンス社 BZ-9000	1	10,720,500	10,720,500	理化学研究所
	ステージ固定式電動焦点補正顕微鏡	サーモフィッシャーサイエンティフィック社	1	5,989,882	5,989,882	循環器病センター研
	凍結切片作成装置クリオスター	NX70	1	5,717,722	5,717,722	京都大学
	クリオスタット	HM550-OVP 100V/51Hz	1	5,441,000	5,441,000	慶応義塾大学
	蛍光実体顕微鏡	独国ライカマイクロシステムズ社 MZ10F ST-B6	2	1,787,520	3,575,040	京都大学
	ライカアドバンスドワイドフィールドシステム		1	8,925,000	8,925,000	東京大学
2 5	超低温フリーザー		1	3,073,875	3,073,875	神戸大学
	サンプルチャンバーセット、サンプルホルダーキット	独国ライカマイクロシステムズ社製 AF6000	1	2,303,200	2,303,200	循環器病センター研
	パーソナルマルチガスインキュベーター	パナソニックヘルスケア社製 MDF-C2156VA	1	1,229,865	1,229,865	慶応義塾大学
	Agilent 2200 TapeStation 核酸分析用システム		1	3,207,750	3,207,750	京都大学
2 6	全反射蛍光顕微鏡システム	APM-30D	1	2,604,960	2,604,960	神戸大学
	Step One リアルタイム PCR システム	Agilent Technologies 社製	1	2,268,000	2,268,000	慶応義塾大学
	極微量分光光度計	G2965AA	1	2,268,000	2,268,000	慶応義塾大学
	冷凍冷蔵庫一式 以下内訳/冷蔵ショーケース	オリンパスメディカルサイエンス社 IX71-TIRF Step-One-1 パナソニックヘルスケア社製 MPR-1014-PJ	1	1,684,800	1,684,800	東京大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成 22 年度】

<旅費>

- ・ドイツ ミュンスター大学 (望月) 9/15-22 / 672,530 円 / 研究打合せ.研究会参加の為
- ・米国 Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting Jointly with the Japanese Society of Developmental Biologists (高橋) 8/5-13 / 614,870 円 /研究成果発表の為
- ・ドイツ/フランス ドレスデン工科大学 /パスツール研究所 (瀬原) 3/22-28 / 471,720 円 /研究打合せ

<人件費・謝金>

- ・人件費 (高橋) 特任研究員 7ヶ月分×1名、研究員 4ヶ月分×1名 7,895,148 円 研究の実施・推進の為
- ・人件費 (関口) 特任研究員 8ヶ月分×2名 6,268,368 円 研究の実施・推進の為
- ・人件費 (瀬原) 事務補佐員 8ヶ月分×1名 3,608,102 円 研究の実施・推進の為

<その他>

- ・実験動物飼育料 (太田) 2,090,538 円
- ・遺伝子改変マウス維持繁殖供給業務委託 (関口) 655,177 円
- ・顕微鏡一式 AxioCamHRc 修理代 (高橋) 352,800 円

【平成 23 年度】

<旅費>

- ・国内開催学会,研究会,会議出席 (太田) / 835,340 円 / 研究打合せ.研究成果発表の為
- ・フィンランド (望月) 6/7-17 がんと心臓血管疾患における内皮細胞増殖因子についてのデュオデシム 509,900 円 / 情報収集及び意見交換の為
- ・米国 ベゼスタ NIH (瀬原) 411,090 円 / 心臓の血管走行イメージング技術習得の為

<人件費・謝金>

- ・人件費 (太田) 非常勤職員 9,840,030 円 研究の実施・推進の為
- ・人件費 (関口) 特任研究員 12ヶ月分×2名 9,508,192 円 研究の実施・推進の為
- ・人件費 (望月) 研究補助者 12ヶ月分×4名 6,317,615 円 研究の実施・推進の為

<その他>

- ・遺伝子改変マウス維持繁殖供給業務委託 (関口) 3,373,534 円
- ・皮膚繊維芽細胞 (成人 HDF) 他 研究試料の購入 (太田) 1,612,551 円
- ・3D イメージング&解析ソフトウェア volocity ver6 アップグレード (瀬原) 695,250 円

【平成 24 年度】

<旅費>

- ・英国,ギリシャ,ドイツ開催 国際学会出席 4~5月 (榎本秀) / 1,510,588 円 /情報収集研究成果発表の為
- ・国内開催学会,研究会,会議出席 (太田) / 1,439,120 円 / 研究打合せ.研究成果発表の為
- ・ドイツ 6/1-6 国際血管生物学会/米国 11/2-8 心臓学会 (望月) / 1,053,240 円 /情報収集及び意見交換

<人件費・謝金>

- ・人件費 (関口) 特任研究員 12ヶ月分×2名、4ヶ月分×1名 計3名 10,999,364 円 研究実施・推進
- ・人件費 (太田) 非常勤職員 6,593,532 円 研究の実施・推進の為
- ・人件費 (瀬原) 特任研究員 12ヶ月分×1名 4,462,341 円 研究の実施・推進の為

<その他>

- ・ノックアウトマウス (インテグリン $\alpha 9$) 作製委託 (関口) 2,715,019 円
- ・実験動物飼育料 (太田) 2,304,562 円
- ・共焦点レーザー走査顕微鏡部品交換及び修理代一式 (高橋) 1,974,000 円

【平成 25 年度】

<旅費>

- ・米国 7/9-14 ヴァージニア大学、メキシコ 6/14-24 (高橋) / 2,167,212 円 / 研究打合せ及び成果発表
- ・イスラエル 3/21-28 EMBO Workshop (榎本) / 1,525,065 円 /情報収集及び研究成果発表の為
- ・ドイツフランクフルト 6/5-11、10/-14 (望月) / 1,146,240 円 /研究打合せ情報収集及び成果発表の為

<人件費・謝金>

- ・人件費 (高橋) 特定研究員 12ヶ月分×3名 非常勤職員 1名 17,230,251 円 研究の実施・推進の為

- ・人件費（関口）特任研究員 3ヶ月、5ヶ月、12ヶ月分計3名 7,468,191円 研究の実施・推進の為
- ・人件費（太田）特任研究員 12ヶ月分×1名 6,966,546円 研究の実施・推進の為

<その他>

- ・実験動物飼育料及び研究試料 AccuPrime Taq-DNA の購入（太田） 2,411,508円
- ・ライカマイクロシステムズ社製 SP5 保守料（瀬原） 1,661,000円
- ・動物輸送費/微生物検査費（関口） 204,852円

【平成 26 年度】

<旅費>

- ・米国 11/18-22 Neuroscience 2014、H27.3/8-3/10 台湾大学他 17 件国内外開催学会,研究会,会議出席（榎本和）/2,172,913円 / 研究打合せ,情報収集及び研究成果発表の為
- ・スウェーデン 5/28-6/5 ストックホルムカロリンスカ研究所 WIHURI RESEATCH INSTITUTE SYMPOSIUM 参加（望月）/653,433円 / 研究打合せ,情報収集及び研究成果発表の為
- ・第 8 回神経発生討論会、第 3 回オルソオルガノジェネシス検討会議（新学術領域研究提案課題検討会）新学術領域研究冬班会議他国内開催学会,研究会,会議出席（太田）/304,750円 / 研究打合せ 情報収集及び研究成果発表の為

<人件費・謝金> 研究の実施・推進の為

- ・人件費（関口）特任研究員 12ヶ月分×1名、他3名、派遣研究員1名 計5名 9,266,001円
- ・人件費（太田）非常勤職員 8,893,768円
- ・人件費（高橋）特定研究員 12ヶ月分×1名、他研究員、技術補佐員 7,300,000円(H27へ繰越執行中)

<その他>

- ・リソパス多光子励起レーザー-FV10M、共焦点レーザー顕微鏡 FV1000、共焦点レーザー顕微鏡 FV1200 保守/契約料、論文投稿料他、PC、備品修理、試薬輸送料他（望月）/3,418,228円
- ・共焦点レーザー顕微鏡 LSM700 修理（レーザー交換）（澤本・高橋）/3,259,000円/組織解析実験の為
- ・実験動物飼育施設管理使用料（瀬原）/1,800,000円 / 研究試料維持の為

（3）最終年度（平成26年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

高橋

尾部における血管-神経ワイヤリングの解析を、特に尾部の副交感神経系に焦点を当てて進めていたところ、マウス解析用の抗体がトリ胚をも認識するという当初の予想に反し、トリ胚の染色ができなかった。このため、本研究の遂行上、トリ胚尾部副交感神経節を特異的に認識する抗体を作製する必要が生じ、約9ヶ月の遅延が生じたため、研究費の繰越しを行った。

瀬原

血管形成に関与する新たな因子をゼブラフィッシュで発見したことから、そのノックアウトマウスの作成・解析が必須であると判断し、26年度その作成をスタートした。しかし、マウスの交配や解析の難しさから、27年度に一部を繰り越して、研究を継続することとした。現在、順調に解析を進めており、今年度の遅くない時期に論文投稿したいと考えている。

榎本（和）

ショウジョウバエ気管-神経ワイヤリングに介在する新規分子として同定した接着因子 FasII/NCAM の発現パターン解析に使用するための特異的抗体の作成に予測不可な不具合が発生し、目的とする抗体が得られなかった。そこで、最終年度の研究を10ヶ月延長し、抗体の再作成とレポーターの作成を並行して行い、最終的に FasII/NCAM の発現データを得て論文発表を行う予定である。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

1. 新分野を創設した本領域が与えたインパクトと波及効果

すでに述べたように 本領域がスタートする以前は、ちまたの学術コミュニティに「血管-神経」というキーワードを投げかけても、それに振り向く研究者はほとんどいなかった。血管のことは血管の専門家が、また神経のことは神経の専門家が議論すればよいという風潮があった。しかし5年間の研究期間を終えた今、どちらの分野においても、「血管と神経」が新しいキーワードとして十分に浸透したという実感をもつ。事実、両分野の学会や研究集会において、「血管-神経」と銘打ったシンポジウムが次々に企画されたことは、本領域のプレゼンスの反映であるといえる。いわずもがなこれらの学会シンポジウムでは、本領域構成員が血管-神経研究の重要性を大いに語った。特に公募班員が自発的に主導したシンポジウムは特筆に値する。

このように本領域は、異分野融合研究のさきがけとして、我が国の学術界の牽引に成功した。血管—神経にとどまらず、これまで「たこつぼ的」にふくれあがった学術コミュニティが今後進むべき道を探る際、本領域の活動がよきモデルとして貢献すると確信する。

血管-神経融合研究を立ち上げるにあたり、総括班による情熱もさることながら、その情熱に公募班が見事にこたえてくれたことが成功の鍵を握った。いつの世も（特に日本では）、老いも若きも自分がよく知らない分野の講演に対して質問することができない。「ばかにされたらどうしよう」という恐怖や不安があるからだ。本領域ではまず、このマインドを180度転換した。つまり「バカな質問をしよう」と公募班の背中をおした（最初は半ば強制的だった）。その結果、特に若手班員達は、堰が切れたように議論を楽しみ始めた（あっという間に総括班による“指導”など必要なくなった）。近年あまりみかけない光景だ。彼らは学術コミュニティのあるべき姿を実体験したのである。このような成功体験をもつ若手研究者こそが、我が国の学術の未来を開拓すると信じて疑わない。

2. 血管-神経ワイヤリング研究による波及効果

本領域による血管-神経融合研究は、以前別々に発展してきた巨大分野に対して新たな視点を投入した。たとえば血管に注目することで初めて解決できるであろう神経科学的問題への意識、あるいはその逆に、血管関連の諸問題を神経系から眺めると解決できるのではないかといった新しい考え方である。その1つの良い例として、「長年未解決のまま放置されていた交感神経や副腎形成に関する問題（つまり神経科学）が、血管生物学的視点を導入することにより、その複雑な形成原理が一気に紐解かれた」という本領域の成果があげられる（高橋（淑）：*Science* 2012, *Science* 2013）。このような新しい融合領域的視点は、基礎科学のみならず医学にも適用されるべきものであろう。原因解明の手がかりすらない血管関連あるいは神経関連の難病が、血管-神経ワイヤリングという広い視野から解決される可能性があることを、本領域が提示できた意義は高い。

血管生物学そして神経科学は、すでに単独でも巨大分野なのだから、その両方を融合させるには相当の努力と勇気が求められる。当然一人の研究者ですべてをカバーできるようなものではない。だからこそ領域構成員が一丸となってとりくめる環境を頂いたことに深く感謝したい。と同時に、血管-神経ワイヤリングという大きな問題が5年間で完結するはずもなく、今後またゆまぬ努力が求められることは、すべての領域構成員が自覚すべきことであろう。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

本領域に参加した若手研究者のなかでステップアップしたものは、教授6名、准教授3名、講師1名、助教5名（特任2名）である。また大学院生から海外もしくは国内の博士研究員へと進んだものが10名であった。領域の規模が必ずしも大きく無いことを考慮すると、非常に顕著な結果であると考えている。

本領域では、年1-2回開催した班会議において、学生や若手研究者の参加を推奨し、特に血管生物学と神経科学を学ぶ学生や若手研究者間の交流や議論を積極的にすすめた。また2度開催した国際会議においても、若手のためにポスターセッションを設け、若手研究者と海外ゲストとの交流を進めた。

特筆すべきは、本領域研究開始時に血管生物学分野の研究室に所属していた学生や若手研究者が、その後のステップアップにおいて神経科学分野へと進んだ例、もしくはその逆の例が少なからず出て来たことである。欧米に比較すると、本邦では研究分野間の人的流動性が必ずしも高く無いことが問題視されており、その根本的原因は、若手研究者における他分野への理解不足と人的交流不足であると考えられる。本領域では、これらの分野障壁を乗り越えるべく、若手の啓蒙と人的交流についても積極的に取り組んできた。若手がステップアップにおいて異なる分野へとスイッチする例が多くでてきたということは、本研究領域において血管-神経研究融合が着実に進んだ結果の現れであると自負している。

11. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

本領域総括班は、血管-神経研究に造詣の深い2名の評価者を迎え、領域運営や研究内容、そして研究進捗状況と今後の展望などについて、多くの貴重なアドバイスを得た。とくに、年1～2回開催した領域会議や領域研究期間に2度開催した国際シンポジウムのすべてに参加いただき、御自身の研究発表のみならず、班員（特に若手研究者）に向けて直接語りかけられたことは、非常に大きな意味をもつ。以下に2名の評価者より頂いた評価コメントを記す。

① 須田年生博士（卓越教授）熊本大学国際先端医学研究拠点 拠点長、Cancer Science Institute (CSI), National University of Singapore (NUS), Professor

そもそも新学術領域研究ではどのような研究を対象として、いかなる研究活動を期待するのであろうか？ かつて外国人研究者らと、重点領域研究あるいは特定領域研究について話し合ったとき、彼らは、我が国のグループ研究を護送船団方式と考え、あまり肯定的な反応は示さなかった。研究はもっと個別であるべきだという主張であったように思う。国内でも同様の批判があり、上記の研究スタイルが改革されて、新学術領域研究に継承されたと考える。その改革点は、新規性の高い研究領域に焦点を絞って、組織を構築するというものであった。したがって、「新領域」はすでに確立された学問領域ではなく、あらたに立ち上がる見込みがあり（Emerging）、既存の概念にパラダイムシフトを与えうるものが選定基準になっていると考える。当然、未来志向型の研究計画であるので多少のリスクは見込まれる。

「神経と血管」研究は、ワイアリング(Wiring)という定義のやや「曖昧」語を Key Word として、新領域を開くものであった。あえて「曖昧」と書いたのは、神経・血管のネットワークをイメージさせ得るものではあるが、そこで何を明確にしようとしているのかについては、当初私には十分把握できなかった。しかし、「何が問題であるか」を明らかにすることこそ、全く新しい領域の始まりであることを意味する。こうした状況で発足した「血管と神経」の研究が、高橋淑子領域代表のリーダーシップのもとに飛躍的に展開したと考える。

5年間の前半において集中的に行われた「血管と神経はいかに相互作用するか」というテーマは、後半では「各組織、細胞の相互作用」という問題に止揚された。中間評価でも、この問題設定と取り組みが高く評価され、「A+評価」を得たのは当然と考える。

計画研究者だけでなく公募研究者においてもこの命題は強く意識され、各自がそれぞれの分野で、細胞の相互作用、細胞の分化・移動の機構について検討し、高い成果を収めたと評価する。具体例としては、1) 血管と神経が相互に作用してその形成を支持している、という発見に続いて、2) 血管新生に必要な分子を神経細胞がトラップして、血管形成を制御しているという機構の発見があった。また、これは神経・血管の2者にとどまらず、周辺の実質細胞または間葉系細胞による影響や制御という問題へと大きく発展し、組織あるいは心筋や肝などの器官発生の理解につながった。また、分子レベルでは、細胞外基質、膜型の接着分子、反発分子、サイトカイン、ケモカインの組織形成における重要性が次々と明らかにされた。

本研究の次期の課題設定については、必ずしも容易ではないが大きな期待がかかる。すなわち、この5年間と同じ方向で、研究を継続し、成果を確実に論文化すると同時に、問題をさらに深化させるといった活動が考えられる。たとえば、Extrinsic な作用である細胞間相互作用と同時に、環境に依存しない細胞の intrinsic な制御についても検討し、相互に比較するのは魅力的な課題である。残された課題を「執拗」に追うことによって、驚くべき発見がもたらされる可能性は十分にある。欧米に比し、我が

国の研究は、「執拗」さが足りず、スケッチに終わることがしばしばあると思う。一方、深追いは膠着をもたらすリスクもあり、さらに前述の新領域というコンセプトからは、延長・発展よりは、やや非連続的な課題、たとえば細胞間相互作用を基盤とした「器官発生」の方に重点をおいた課題も考えられる。

私自身、本新学術領域に5年間参加して、領域代表者の高橋さんの、若手研究者育成にかける熱い思いを大いに感じることができた。情報交換に積極的に参加するよう、若手の「背中を押している」姿勢は実に印象的であった。また、計画班のメンバーも、代表者の考えをよく支持していたように思う。研究班発足時若手であった研究者が、後に自立して研究室をもった例が多数みられ、本研究班の大きな成果の一つと考えることができる。

国際交流も活発で、2回にわたる国際シンポジウムの開催は海外研究者からも高い評価を得ていた。またこの班が、国際会議の一つのセッションを作り上げるといった活動などは有意義であったと判断できる。研究データを前にして、海外研究者とやりあった経験は、若手研究者各人に強いインパクトを与えたと信じる。

② 向山洋介博士 (Senior Investigator, NIH, USA)

本新学術領域の5年間を一言で表せば、「新しい概念への挑戦」と言えるのではないかと。「神経-血管ワイヤリング」の研究は、単に神経科学と血管学を結びつける融合領域ではなく、器官形成や幹細胞制御から、心疾患や神経変成疾患モデルの解析まで、広範囲な研究分野を含む研究領域となった。神経と血管がどのようにして細胞レベルや組織レベルで相互作用しながら各々のネットワークを構築するのかという課題に、本新学術領域の研究者が「イメージングの手法を積極的に取り入れ、細胞間もしくは組織間の相互作用を可視化して、その分子メカニズムを明らかにする」というロジカルなアプローチで取り組んでいた。得られた成果は、神経-血管ネットワークの構築の理解にとどまらず、組織構築や器官形成の複雑なしくみを理解するのに大いに貢献した。

前述のように、本新学術領域には、組織構築や器官形成における神経-血管ネットワークの構築を丹念に視覚化することで、発生プロセスのダイナミクスを精緻な解剖学的手法で検証する研究が多く見られた。最新イメージング技術による解剖学的解析と遺伝子改変技術による分子メカニズムの解明が融合した教科書的な発生生物学を体現していた。

領域代表の高橋先生のリーダーシップのもと、新しいサイエンスに挑む若手研究者が計画研究班と公募研究班に多く登用された。班会議における情報交換や議論は活発化し、国際シンポジウムや国際会議のセッションを通じて海外研究者との交流が高まり、円滑な情報交換や共同研究の活性化、多くの人的交流（留学）が生まれた。若手研究者の中には、研究業績に加えて研究ネットワークを広げ、自らの研究室を運営するに至った研究者も多く見られ、本新学術領域計画班の運営姿勢が若手研究者のキャリア構築にも大いに貢献した。

本新学術領域には、多くの魅力的な若手研究者が募っていた。日本発のサイエンスを若手研究者が盛り上げるといふ、新学術領域の理想的なモデルケースとも思われるが、本研究分野が成熟し大きく発展するには長いスパンで本研究分野を育てる継続性が必要である。新しい概念は、国内外の研究者からの批判や議論にさらされてこそ、教科書に掲載されるような基本概念になるのではないかと。本新学術領域が5年という区切りで終わってしまうのは本当に残念であるが、計画研究班と公募研究班の班員から、新しい研究分野を開拓するユニークな研究者が輩出されることを期待している。