

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01048

研究課題名(和文) 多種細胞連環に基づく冠循環系の発生・進化・病態・再生の統合的理解

研究課題名(英文) Integrative understanding of the development, evolution, disease and regeneration of the coronary circulatory system based on multicellular interaction

研究代表者

栗原 裕基 (Kurihara, Hiroki)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：20221947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,170,000円

研究成果の概要(和文)：冠循環系の発生において、二次心臓領域由来の内皮と神経堤由来の平滑筋細胞が、心外膜やマクロファージなどを含めてエンドセリンやSema3E-PlexinD1シグナルなどを介した多種細胞連環によって冠動脈起始部を形成することを明らかにした。また、脊椎動物冠動脈の比較発生解剖学により、羊膜類の冠動脈起始部は進化の過程における新規形質である可能性を提唱した。マウス心筋梗塞モデルを用いた実験ではSema3E-PlexinD1シグナルの抑制がリンパ管の増生を促して梗塞巣を縮小させることから、心臓発生期に働くこのシグナル分子が心筋梗塞の新たな治療標的となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国の心疾患による死亡者数はがんに次いで第二位であり、その3分の1以上は冠動脈疾患である。血行再建術などの最近の進歩にもかかわらず、治療が困難な重症例も多く、冠循環系の再生は将来に亘る大きな課題である。本研究は、冠循環系の発生と進化に関して新しい知見と仮説を提示することで、冠動脈疾患の発症基盤や病態生理を理解する上で従来とは異なる新しい視点をもたらすとともに、新しい治療法創出へ向けて重要な基盤を提供するものである。

研究成果の概要(英文)：We have revealed that the coronary artery origin is formed through a multi-cellular interaction involving various cell types, including the secondary heart field-derived endothelial cells and neural crest-derived smooth muscle cells, as well as epicardial cells and macrophages, via signals such as endothelin and Sema3E-PlexinD1, during coronary circulation development. In addition, comparative developmental anatomy of vertebrate coronary arteries suggests that the origin of coronary arteries in mammals may be an evolutionary novelty. Furthermore, experiments using a mouse myocardial infarction model revealed that inactivation of Sema3E-PlexinD1 signaling improved the recovery of cardiac function by increasing reactive lymphangiogenesis, leading to therapeutic strategies that target Sema3E-PlexinD1 signaling in coronary artery diseases.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：冠動脈 発生 再生 進化 病態

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 冠動脈発生に寄与する細胞群の多様性

冠動脈の発生について、大動脈の起始部から発芽して遠心性に広がっていくという古典的な out-growth 説に対し、近年は心外膜前駆組織や静脈洞由来細胞により心臓表面に形成された冠血管叢が大動脈壁を貫いて冠循環を形成するという in-growth 説が信じられている。冠血管叢と大動脈の接続には、大動脈腹側に胎生期に形成される大動脈心外膜下脈管網 (aortic subepicardial vessel; ASV) と大動脈内腔との交通とリモデリングによる選択機構が最近示されたが (Chen et al., J. Clin. Invest. 124:4899, 2014) その制御機構は不明である。しかし、最近の知見から、冠動脈をはじめとする心流出路での組織形成に、起源を異にするさまざまな細胞群が関与していると考えられる。

(2) 脊椎動物における冠循環系の進化

冠動脈の走行を進化の視点から考えてみると、魚類において鰓で酸素を得た血液が心筋を灌流できるように鰓より遠位から形成された冠動脈が、陸上生活を営むように進化した種において肺循環が獲得されるとともに冠動脈入口部もより大動脈起始部へと近づいていったと言われている。しかし、魚類から哺乳類に至る脊椎動物の冠動脈が相同器官であるという明確な証拠はない。最近我々は、各種のカエルやアカハライモリなどの観察から、両生類の冠動脈が咽頭弓動脈の左右分岐点付近に起始して心球部 (流出路) で毛細血管に分岐し、右静脈洞に還流する構造をほぼ共有し、この構造がゼブラフィッシュとほぼ同一であること、羊膜類の胎生期で一過性に見られる ASV と静脈洞との連結ともよく似ていることを見出している。

(3) 心筋梗塞後の冠循環系再生に寄与する細胞群

心筋梗塞後の冠循環系の再建は心臓病学の主要課題であり、再生医学の大きな領域でもある。近年、血管新生による内因性の血行再建において多様な細胞の役割が注目されている。中でも、梗塞発症時には組織常在型マクロファージの消失と単球由来炎症性マクロファージのリクルート、抗炎症性の組織修復型マクロファージへの移行と、マクロファージの役割が注目されている (Ma et al., Transl. Res. 191:15, 2018)。また、最近までほとんど注目されなかった心臓リンパ管に関し、胎生期のリンパ管新生において静脈由来以外に造血系細胞から直接分化する細胞も存在すること、心筋梗塞後の反応性リンパ管新生が心筋保護に働くことが報告されている (Klotz et al., Nature 522:62, 2015)。

2. 研究の目的

上に述べた背景から浮かび上がる以下の問い

- ・多様な細胞群がどのように相互作用し合って冠循環系の主要構造を作るのか。
- ・冠動脈病変の性質は細胞起源とその相互作用から説明可能か。
- ・冠循環発生に関わる細胞間相互作用から、脊椎動物の冠循環系の進化を考えることは可能か。
- ・発生過程での多細胞間の相互作用は心筋梗塞後の病態でも働き、治療標的となり得るか。

に基づき、発生・病態・進化・再生における多細胞系譜間連携機構とその役割を解明することを目的とする。さらに、この発生過程で想定される連環システムを進化や病態、再生機構に敷衍することで、これらを統合する新しい理解の枠組みと臨床応用の方向性を探る。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

マウス: ICR 系統、C57BL/6N 系統を中心とする野生型マウスの他、Sema3E KO マウス、PlexinD1 KO マウス、神経堤細胞、二次心臓領域、血管内皮細胞をそれぞれ特異的に標識する Wnt1-Cre マウス、Isl1-Cre マウス、Tie2-Cre マウスなどを用い、R26R-lacZ または eYFP マウスなどのレポーターマウスの交配による系譜追跡、Prox1 遺伝子などのコンディショナルノックアウトマウスとの交配による系譜特異的な機能解析を行った。

鳥類: 養鶏場から入手したニワトリ、ウズラの受精卵を孵卵器で種々の発生段階まで培養し、実験に供した。

比較解剖学解析に用いた他の脊椎動物は自然採集、共同研究先から標本あるいはデータを入手した。

(2) 免疫組織染色

マウスおよび鶏胚、成体マウスの心臓などの組織標本から凍結またはパラフィン切片を作成し、通常の方法で免疫染色を行った。lacZ 発現については発色基質による染色を行った。

(3) in situ ハイブリダイゼーション

凍結切片を作成し、通常の方法で行った。

(4) 鳥類胚実験

ニワトリあるいはウズラ胚で神経堤の摘除を行い、他細胞群への影響を解析するとともに、キメラ実験による神経堤の分布解析では、ウズラ胚の神経堤組織を切除し、同じ発生段階の鶏胚に対して同所置換移植を行った。

(5) 病態モデル作成

8~12 週齢の C57BL/6N 雄マウスに対し、冠動脈左前下行枝の結紮による心筋梗塞モデルを作成し、シャム手術を行った対照群と比較した。薬剤投与の効果は、組織標本、心エコーによる心機能評価、生存率により経時的に評価した。

(6) シングルセル解析

Wnt1-Cre;R26R-eYFP マウス心臓における eYFP 陽性細胞の蛍光シグナルを指標にソーティングした。単離した細胞それぞれについて Fluidigm C1 システムあるいは 10X Chromium によってシングルセルマルチオーム解析を行い、得られた単一細胞レベルの遺伝子発現プロファイルのクラスタリング解析や転写ネットワーク解析を行った。

4. 研究成果

(1) 冠動脈の発生

ASV と心外膜細胞間のクロストークによる冠動脈起始部形成

Sema3E-PlexinD1 シグナルは神経軸索誘導因子として知られるが、そのリガンド (Sema3E) と受容体 (PlexinD1) それぞれのノックアウトマウスの表現型解析により、正常では 2 つ形成される冠動脈起始部が 3 つ以上過剰に形成されることを見出した。この知見から、マウス胎生期冠動脈起始部が、ASV と心室側血管網の接合部に生じる大動脈への複数チャネルから、Sema3E-PlexinD1 シグナルを介した心外膜と内皮間の細胞間相互作用によるリモデリングによって形成されることを明らかにした。また、発生過程の連続性から ASV が心臓リンパ管の発生源である可能性が強く考えられ、Sema3E-PlexinD1 シグナルが心臓リンパ管形成の調節因子として機能していることも明らかになった。in situ ハイブリダイゼーションなどの検討では、Sema3E は心外膜に強く発現しており、ASV およびリンパ管内皮細胞に発現する PlexinD1 に作用するシグナル授受を介して、心外膜と内皮細胞のクロストークが冠動脈起始部や心臓リンパ管形成に関与していると考えられた。

心臓神経堤細胞の分化系譜と冠動脈平滑筋分化

以前の研究において、我々は冠動脈近位部の平滑筋が頭部 (前耳泡) 神経堤細胞に由来し、そのリクルート・分化にエンドセリンシグナルが関与していることなどを明らかにしてきた。特に、頭部神経堤細胞は骨芽細胞や軟骨芽細胞などへの分化ポテンシャルを有する幹細胞群であることから、石灰化を含む冠動脈硬化病変との関連も考えられ、神経堤細胞から平滑筋細胞への分化に至る転写ネットワークをシングルセルマルチオーム解析によって明らかにすることで、細胞形質と石灰化好発の母体としての意義を検討してきた。その結果、心臓内神経堤細胞は骨軟骨前駆細胞様の段階から、血管平滑筋と非平滑筋間質細胞に分歧し、それぞれが多様なサブセットに分化することを明らかにし、それぞれの方向への運命決定に関与する転写因子ネットワークを同定した。さらに、半月弁間質や大動脈周囲の神経堤由来細胞においてマクロファージ分化誘導因子を産生する細胞群が存在することを見出し、マクロファージと共局在すること、鳥類胚による神経堤除去の実験結果などから、神経堤由来細胞とマクロファージの相互連携の存在が示唆された。

(2) 冠動脈の進化

背景(2)で述べたように、ASV の起始部と走行は魚類の冠動脈とよく類似している。また、両生類の冠動脈が咽頭弓動脈の左右分岐点付近に起始して心球部 (流出路) で毛細血管に分歧し、右静脈洞に還流する構造を魚類とほぼ共有していることを我々は見出し、他の類縁種を含めて胎生期の冠動脈の比較解剖学的解析を行った。この観察事実から、魚類や両生類の冠動脈と ASV は相同関係にあると考えられ、この構造が脊椎動物の原初的な冠循環系であり、ASV に生じた大動脈との交通、静脈洞由来血管網の動脈化、左主静脈への還流経路として冠静脈洞の獲得等により、羊膜類における新形質として我々の心臓に見られる冠循環系が出現した可能性が考えられた。

(3) 冠動脈疾患の病態と再生

発生過程で見られた細胞間連携が心筋梗塞後の組織修復過程でも働いているか、この細胞間連携を標的として細胞移植などによる治療応用が可能かを、マウス冠動脈結紮モデルによる心筋梗塞モデルを用いて検討した。Sema3E に対して阻害作用をもつリコンビナントヒト PlexinD1 タンパクを梗塞モデル作成時から一週間投与したところ、対照群に比べて有意に梗塞巣の縮小や心機能の改善が認められた。さらに、ヒト PlexinD1 投与により、病変部位のリンパ管の増生が促進され、Sema3E-PlexinD1 シグナルの抑制がリンパ管形成を介して心筋保護や組織修復に作用すると考えられた。これらの結果から、心臓発生期に働くこのシグナル分子が心筋梗塞の新たな治療標的となる可能性が示唆された。我が国の心疾患による死亡者数はがんに次いで第二位であり、その 3 分の 1 以上は冠動脈疾患である。血行再建術などの最近の進歩にもかかわらず、治療が困難な重症例も多く、冠循環系の再生は将来に亘る大きな課題である。本研究は、冠循環系の発生と進化に関して新しい知見と仮説を提示することで、冠動脈疾患の発症基盤や病態生理を理解する上で従来とは異なる新しい視点をもたらすとともに、新しい治療法創出へ向けて重要

な基盤を提供するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kurihara Yukiko, Ekimoto Toru, Gordon Christopher T., Uchijima Yasunobu, Sugiyama Ryo, Kitazawa Taro, Iwase Akiyasu, Kotani Risa, Asai Rieko, Pingault Veronique, Ikeguchi Mitsunori, Amiel Jeanne, Kurihara Hiroki	4. 巻 133
2. 論文標題 Mandibulofacial dysostosis with alopecia results from ETAR gain-of-function mutations via allosteric effects on ligand binding	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 e151536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI151536	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Higashiyama Hiroki, Koyabu Daisuke, Kurihara Hiroki	4. 巻 25
2. 論文標題 Evolution of the therian face through complete loss of the premaxilla	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Evolution & Development	6. 最初と最後の頁 103 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ede.12417	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hayashi Tatsuya, Yura Fumitaka, Mada Jun, Kurihara Hiroki, Tokihiro Tetsuji	4. 巻 555
2. 論文標題 Pattern formation of elliptic particles by two-body interactions: A model for dynamics of endothelial cells in angiogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 111300 ~ 111300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtbi.2022.111300	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Maruyama Kazuaki, Miyagawa-Tomita Sachiko, Haneda Yuka, Kida Mayuko, Matsuzaki Fumio, Imanaka-Yoshida Kyoko, Kurihara Hiroki	4. 巻 11
2. 論文標題 The cardiopharyngeal mesoderm contributes to lymphatic vessel development in mouse	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e81515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.81515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aouci Rym, El Soudany Mey, Maakoul Zakaria, Fontaine Anastasia, Kurihara Hiroki, Levi Giovanni, Narboux-Neme Nicolas	4. 巻 11
2. 論文標題 Dlx5/6 Expression Levels in Mouse GABAergic Neurons Regulate Adult Parvalbumin Neuronal Density and Anxiety/Compulsive Behaviours	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1739 ~ 1739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11111739	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Maruyama Kazuaki, Naemura Kazuaki, Arima Yuichiro, Uchijima Yasunobu, Nagao Hiroaki, Yoshihara Kenji, Singh Manvendra K., Uemura Akiyoshi, Matsuzaki Fumio, Yoshida Yutaka, Kurihara Yukiko, Miyagawa-Tomita Sachiko, Kurihara Hiroki	4. 巻 24
2. 論文標題 Semaphorin3E-PlexinD1 signaling in coronary artery and lymphatic vessel development with clinical implications in myocardial recovery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102305 ~ 102305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102305	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maruyama Kazuaki, Naemura Kazuaki, Yoshihara Kenji, Imanaka-Yoshida Kyoko, Kurihara Hiroki, Miyagawa-Tomita Sachiko	4. 巻 2
2. 論文標題 Surgical protocol for permanent ligation of the left anterior descending coronary artery in mice to generate a model of myocardial infarction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100775 ~ 100775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100775	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Higashiyama Hiroki, Koyabu Daisuke, Hirasawa Tatsuya, Werneburg Ingmar, Kuratani Shigeru, Kurihara Hiroki	4. 巻 118
2. 論文標題 Mammalian face as an evolutionary novelty	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2111876118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2111876118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Arima Yuichiro, Nakagawa Yoshiko, Takeo Toru, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 196 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-021-00342-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Vu Tri H., Takechi Masaki, Shimizu Miki, Kitazawa Taro, Higashiyama Hiroki, Iwase Akiyasu, Kurihara Hiroki, Iseki Sachiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Dlx5-augmentation in neural crest cells reveals early development and differentiation potential of mouse apical head mesenchyme	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81434-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukushima Yoko, Nishiyama Koichi, Kataoka Hiroshi, Fruttiger Marcus, Fukuhara Shigetomo, Nishida Kohji, Mochizuki Naoki, Kurihara Hiroki, Nishikawa Shin Ichi, Uemura Akiyoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 RhoJ integrates attractive and repulsive cues in directional migration of endothelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e102930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2019102930	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Higashijima Yoshiki, Nagai Nao, Yamamoto Masamichi, Kitazawa Taro, Kawamura Yumiko K., Taguchi Akashi, Nakada Natsuko, Nangaku Masaomi, Furukawa Tetsushi, Aburatani Hiroyuki, Kurihara Hiroki, Wada Youichiro, Kanki Yasuharu	4. 巻 3
2. 論文標題 Lysine demethylase 7a regulates murine anterior-posterior development by modulating the transcription of Hox gene cluster	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01456-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saito Ryo, Koebis Michinori, Nagai Taku, Shimizu Kimiko, Liao Jingzhu, Wulaer Bolati, Sugaya Yuki, Nagahama Kenichiro, Uesaka Naofumi, Kushima Itaru, Mori Daisuke, Maruyama Kazuaki, Nakao Kazuki, Kurihara Hiroki, Yamada Kiyofumi, Kano Masanobu, Fukada Yoshitaka, Ozaki Norio, Aiba Atsu	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive analysis of a novel mouse model of the 22q11.2 deletion syndrome: a model with the most common 3.0-Mb deletion at the human 22q11.2 locus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-0723-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Maruyama Kazuaki, Miyagawa-Tomita Sachiko, Mizukami Kaoru, Matsuzaki Fumio, Kurihara Hiroki	4. 巻 452
2. 論文標題 Isl1-expressing non-venous cell lineage contributes to cardiac lymphatic vessel development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 134 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2019.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takubo Naoko, Yura Fumitaka, Naemura Kazuaki, Yoshida Ryo, Tokunaga Terumasa, Tokihiro Tetsuji, Kurihara Hiroki	4. 巻 9
2. 論文標題 Cohesive and anisotropic vascular endothelial cell motility driving angiogenic morphogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 26;9(1):9304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-45666-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計44件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 岩瀬晃康, 内島泰信, 瀬谷大貴, 来田真友子, 東山大毅, 松居一悠, 田口明糸, 山本 尚吾, 福田史朗, 野村征太郎, 興梠貴英, 宿南知佐, 関真秀, 鈴木穰, 和田洋一郎, 油谷浩幸, 栗原由紀子, 宮川-富田幸子, 栗原裕基
2. 発表標題 Heterogeneity and regionality of intracardiac neural crest cells revealed by single cell and spatial transcriptome analysis (口頭オンライン)
3. 学会等名 第 19 回日本心臓血管発生研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩瀬晃康, 内島泰信, 瀬谷大貴, 来田真友子, 東山大毅, 松居一悠, 田口明糸, 山本 尚吾, 福田史朗, 野村征太郎, 興梠貴英, 宿南知佐, 関真秀, 鈴木穰, 和田洋一郎, 油谷浩幸, 栗原由紀子, 宮川-富田幸子, 栗原裕基
2. 発表標題 Regionality of intracardiac neural crest cells with diversity and differentiation fate mechanism revealed by single cell and spatial transcriptome analysis
3. 学会等名 第 43 回日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 来田真友子
2. 発表標題 心臓発生におけるマクロファージの時空間的分布と神経堤細胞との関係 (ポスター/オンライン)
3. 学会等名 第 43 回日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井一馬, 林達也, 時弘哲治, 礪波一夫, 栗原裕基
2. 発表標題 血管内皮細胞の動態モデルの3次元への拡張について
3. 学会等名 津田塾大学 数学・計算機科学研究所 オンライン研究集会「非線形波動から可積分系へ」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 礪波 一夫, 劉 瀟瀟, 牛島 俊征, 内島 泰信, 栗原 由紀子, 栗原 裕基
2. 発表標題 血管新生に関わる内皮細胞の特徴的回転運動における分子動態の解析
3. 学会等名 第 43 回日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井一馬, 林達也, 間田潤, 時弘哲治, 礪波一夫, 栗原裕基
2. 発表標題 血管新生の数理モデル-3次元への拡張
3. 学会等名 日本応用数学会2021年研究部会連合発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 礪波 一夫, 林 達也, 劉 瀟瀟, 牛島 俊征, 内島 泰信, 栗原 由紀子, 時弘 哲治, 栗原 裕基
2. 発表標題 Analysis of molecular mechanisms underlying contact-dependent rotational movement of endothelial cells
3. 学会等名 第28回日本血管生物医学会学術集会 (CVMW2020)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗原裕基
2. 発表標題 血管構造を作り出す細胞動態のロジック
3. 学会等名 日本解剖学会・日本生理学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗原由紀子
2. 発表標題 Human rare disease caused by genetic mutation provides insights into structural rearrangement in GPCR
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 礪波一夫, 林達也, 金井政宏, 由良文孝, 間田潤, 須賀原啓, 劉瀟瀟, 内島泰信, 時弘哲治, 栗原裕基
2. 発表標題 血管新生における内皮細胞のパターン形成機構の解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 礪波一夫, 林達也, 金井政宏, 由良文孝, 間田潤, 劉瀟瀟, 須賀原啓, 内島泰信, 時弘哲治, 栗原裕基
2. 発表標題 血管新生の基盤となる血管内皮細胞に特有な細胞間相互作用の同定とその制御機構の解析
3. 学会等名 第27回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗原裕基
2. 発表標題 細胞運動の基本性質に基づく形態形成機構の理解
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuya Hayashi, Fumitaka Yura, Yuri Kominami, Jun Mada, Tetsuji Tokihiro, Kazuo Tonami, Hiroki Kurihara
2. 発表標題 Mathematical modeling for endothelial cell migration during sprouting angiogenesis
3. 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東山大毅, 栗原裕基
2. 発表標題 前上顎骨再考: 鼻先は祖先の口先
3. 学会等名 日本古生物学会第169回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東山大毅, 栗原裕基
2. 発表標題 上あごから鼻を分離させた、哺乳類の顔面進化
3. 学会等名 第16回東京呼吸器リサーチフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東山大毅, 栗原裕基
2. 発表標題 原基シフトが哺乳類顔面をつくった
3. 学会等名 日本動物学会 第90回 大阪大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東山大毅, 栗原裕基
2. 発表標題 Mammalian nose-tip is ancestral jaw-tip
3. 学会等名 日本進化学会第21回北海道大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Higashiyama, Hiroki Kurihara
2. 発表標題 Mammalian face is evolved by drastic shift of facial prominences
3. 学会等名 International Congress of Vertebrate Morphology 2019 (ICVM2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東山大毅, 栗原裕基
2. 発表標題 「哺乳類顔」を成立させた単弓類系統での劇的なシフト
3. 学会等名 日本古生物学会2019年年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山 和晃、栗原 裕基
2. 発表標題 心臓前駆細胞は肺リンパ管発生に寄与する
3. 学会等名 第1回 new lymphology conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内島 泰信、戸澤 英人、岩瀬 晃康、礪波 一夫、田久保 直子、栗原 由紀子、田口 明糸、椎名 香織、小林 美佳、山本 尚吾、仲木 竜、興梠 貴英、油谷 浩幸、和田 洋一郎、栗原 裕基
2. 発表標題 単一細胞遺伝子発現ネットワークの解析による血管新生調節機構の解析
3. 学会等名 第42回 日本分子細胞生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水上薫、東山大毅、有馬勇一郎、福原茂朋、栗原裕基
2. 発表標題 脊椎動物における冠動脈形成機構の包括的理解
3. 学会等名 日本動物学会 第90回 大阪大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩瀬 晃康 , 内島 泰信 , 瀬谷 大貴 , 松居 一悠 , 田口 明糸 , 山本 尚吾 , 福田 史朗 , 野村 征太郎 , 興梠 貴英 , 和田 洋一郎 , 油谷 浩幸 , 宮川 - 富田 幸子, 栗原 裕基
2. 発表標題 単一細胞遺伝子発現解析が示す心臓内神経堤細胞の分化運命の変遷
3. 学会等名 シングルセルゲノミクス研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩瀬 晃康 , 内島 泰信 , 瀬谷 大貴 , 松居 一悠 , 田口 明糸 , 山本 尚吾 , 福田 史朗 , 野村 征太郎 , 興梠 貴英 , 和田 洋一郎 , 油谷 浩幸 , 宮川 - 富田 幸子, 栗原 裕基
2. 発表標題 single cell RNA-seq解析によって捉えた心臓内神経堤細胞の多様な分化運命の変遷
3. 学会等名 第18回日本心臓血管発生研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩瀬 晃康 , 内島 泰信 , 瀬谷 大貴 , 松居 一悠 , 田口 明糸 , 山本 尚吾 , 福田 史朗 , 野村 征太郎 , 興梠 貴英 , 和田 洋一郎 , 油谷 浩幸 , 宮川 - 富田 幸子, 栗原 裕基
2. 発表標題 単一細胞遺伝子発現解析が示す心臓内神経堤細胞の分化運命の変遷
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩瀬 晃康 , 内島 泰信 , 瀬谷 大貴 , 松居 一悠 , 田口 明糸 , 山本 尚吾 , 福田 史朗 , 野村 征太郎 , 興梠 貴英 , 和田 洋一郎 , 油谷 浩幸 , 宮川 - 富田 幸子, 栗原 裕基
2. 発表標題 単一細胞遺伝子発現解析で捉える心臓内神経堤細胞の分化多様性とその変遷
3. 学会等名 第27回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 羽田 優花, 浅井 理恵子, 内島 泰信, 田口 明糸, 山本 尚吾, 福田 史朗, 興梠 貴英, 和田 洋一郎, 宮川-富田 幸子, 栗原 裕基
2. 発表標題 原羊膜由来細胞の胚組織形成における役割とその分化機構の解明
3. 学会等名 第18回日本心臓血管発生研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 羽田 優花, 浅井 理恵子, 内島 泰信, 田口 明糸, 山本 尚吾, 福田 史朗, 興梠 貴英, 和田 洋一郎, 宮川-富田 幸子, 栗原 裕基
2. 発表標題 Analysis of the role and differentiation process of intra-embryonic amniogenic somatopleure cells ~ Focusing on thyroid vascular development
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 来田真友子、宮川-富田幸子、栗原裕基
2. 発表標題 心臓発生におけるマクロファージの時空間的分布と機能の探索
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井 一馬, 林 達也, 間田 潤, 時弘 哲治, 礪波 一夫, 栗原 裕基
2. 発表標題 血管新生の数理モデル - 3次元への拡張 -
3. 学会等名 日本応用数理学会 第17回 研究部会連合発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Xiaoxiao Liu, Kazuo Tonami, Tatsuya Hayashi, Yasunobu Uchijima, Hiroki Kurihara
2. 発表標題 Analysis of FAT1 of Endothelial cell in angiogenic morphogenesis
3. 学会等名 CVMW2021-心血管代謝週間-(第29回日本血管生物医学会学術集会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩瀬晃康
2. 発表標題 単一細胞/空間遺伝子発現情報に基づくデータ駆動的な心臓内神経堤細胞の分化運命解析
3. 学会等名 第一回臨床検体から創薬へとつなぐリサーチユニット若手セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akiyasu Iwase, Yasunobu Uchijima, Daiki Seya, Mayuko Kida, Hiroki Higashiyama, Kazuhiro Matsui, Akashi Taguchi, Shogo Yamamoto, Shiro Fukuda, Seitaro Nomura, Takahide Kohro, Chisa Shukunami, Masahide Seki, Yutaka Suzuki, Youichiro Wada, Hiroyuki Aburatani, Yukiko Kurihara, Sachiko Miyagawa-Tomita, Hiroki Kurihara
2. 発表標題 単一細胞・空間遺伝子発現解析による心臓内神経堤細胞の分化運命決定
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Akiyasu Iwase, Yasunobu Uchijima, Daiki Seya, Mayuko Kida, Hiroki Higashiyama, Kazuhiro Matsui, Akashi Taguchi, Shogo Yamamoto, Shiro Fukuda, Seitaro Nomura, Takahide Kohro, Chisa Shukunami, Masahide Seki, Yutaka Suzuki, Youichiro Wada, Hiroyuki Aburatani, Yukiko Kurihara, Sachiko Miyagawa-Tomita, Hiroki Kurihara
2. 発表標題	Multimodal analysis of intra-cardiac neural crest cells
3. 学会等名	第20回日本心臓血管発生研究会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Akiyasu Iwase
2. 発表標題	Intracardiac neural crest cells differentiation and gene regulatory networks revealed by single cell and spatial transcriptome analysis
3. 学会等名	第38回国際心臓研究学会日本部会 (ISHR)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	羽田優花
2. 発表標題	胚組織に寄与する原羊膜由来細胞の分化機構の解明
3. 学会等名	分子生物学会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	羽田優花
2. 発表標題	Fate of intra-embryonic amniogenic somatopleural cells that contribute to the cardiovascular system
3. 学会等名	日本血管生物医学会 若手会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 Hiroki Higashiyama
2. 発表標題 "On the evolution of craniofacial morphology: the mammalian nose is the non-mammalian upper jaw tip"
3. 学会等名 The 19th Biological Webinar, National Institute of Genetics (NIG)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 東山大毅
2. 発表標題 哺乳類顔から考える、顔の進化の方向性in シンポジウム5・進化の方向性と形態進化のみらい
3. 学会等名 日本進化学会第23回東京大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 東山大毅
2. 発表標題 軟骨魚類は表情筋を持ちうるか？
3. 学会等名 第92回日本動物学会オンライン 米子大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Higashiyama
2. 発表標題 "Evolution of mammalian face as a deviation from the ancestral constraint"
3. 学会等名 The 2nd AsiaEvo Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 来田 真友子(Mayuko Kida)、岩瀬 晃康(Akiyasu Iwase)、宮川-富田 幸子(Sachiko Miyagawa-Tomita)、栗原 裕基(Hiroki Kurihara)
2. 発表標題 心臓発生におけるマクロファージの時空間的分布と神経堤細胞との連携によるリンパ管形成制御への関与Spatiotemporal distribution of macrophages and their possible contribution to lymph angiogenesis by interacting with neural crest cells in cardiac development
3. 学会等名 日本分子生物学会年会(国内)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 来田 真友子(Mayuko Kida)、岩瀬 晃康(Akiyasu Iwase)、宮川-富田 幸子(Sachiko Miyagawa-Tomita)、栗原 裕基(Hiroki Kurihara)
2. 発表標題 発生期心臓におけるマクロファージの神経堤細胞との連携による冠血管・リンパ管形成制御への関与
3. 学会等名 血管生物医学会 若手研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 劉 瀟瀟
2. 発表標題 Analysis of FAT1 of Endothelial cell in angiogenic morphogenesis
3. 学会等名 第29回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	富田 幸子 (Tomita Sachiko) (40231451)	ヤマザキ動物看護大学・動物看護学部・教授 (32822)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
フランス	INSERM	Hospital Necker-Enfants Malades	Museum National d' Histoire Naturelle	