

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：32666

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22517

研究課題名（和文）血管新生における内腔圧の相反する機能とその制御メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of opposite functions of intraluminal pressure in angiogenesis and their underlying regulatory mechanisms

研究代表者

福原 茂朋（Fukuhara, Shigetomo）

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：70332880

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：ゼブラフィッシュを用いた蛍光イメージングにより、創傷治癒過程の血管新生では、血流に対して下流側の損傷血管が伸長するのに対し、上流の損傷血管は、血流に起因する内腔圧により伸長しないことを発見した。その原因として、血流に起因する内腔圧が上流損傷血管を拡張し、内皮細胞に伸展刺激を負荷することで、アクチン重合を阻害し、細胞遊走・血管伸長を抑制することを見出した。一方、前腎系球体の毛細血管網の形成過程において、血流は、血管構造を安定化するとともに、血液の濾過を介して系球体の形態形成を制御していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管新生は、生体恒常性維持に寄与する一方、様々な病気と関連しています。本研究により、損傷を受けた組織が修復する際に起こる血管新生の新たなメカニズムが明らかになりました。本発見は、傷の治りが遅延する疾患や虚血性疾患の新たな治療法の開発に貢献することが期待されます。また、本研究では、血液の濾過機能を有する系球体の中に血管ができるメカニズムを研究し、血流の重要性を明らかにしました。本発見は、iPS細胞から機能的な系球体を作り出す方法の開発に貢献することが期待されます。

研究成果の概要（英文）：By performing fluorescence bioimaging of zebrafish, we found that during wound angiogenesis, blood flow-driven intraluminal pressure loading inhibits elongation of injured blood vessels located at sites upstream from blood flow, while downstream injured vessels actively elongate. As the underlying mechanism, we found that intraluminal pressure loading expands upstream injured vessels and stretches endothelial cells, which prevents leading edge localization of actin regulatory proteins to suppress actin polymerization, thereby inhibiting directed endothelial cell migration and vessel elongation. We also investigated the mechanism of glomerular capillary formation in zebrafish pronephros, and found during glomerular capillary formation, blood flow stabilizes their vessel structure and also induces glomerular morphogenesis possibly through blood filtration.

研究分野：血管生物学

キーワード：血管新生 内腔圧 創傷治癒 メカノセンサー アクチン細胞骨格 系球体 毛細血管

1. 研究開始当初の背景

組織が虚血状態に陥ると、それを解消するために血管新生が誘導され、虚血組織に新たな血管網が構築される。血管新生は、既存血管から血管が出芽・伸長することで新たな血管網を構築する現象であり、生体恒常性維持に寄与する生理的血管新生と様々な疾患と関連する病的血管新生に分類される。生理的血管新生は、個体の発生・成長、創傷治癒、虚血性疾患などにおいて誘導され、組織に機能的な血管網を形成することで生体恒常性を維持している。一方、癌や糖尿病網膜症、種々の炎症性疾患などでは、病的血管新生が誘導されるが、この際、脆弱で無秩序な血管が形成され、これら疾患の病態を悪化させることが知られている。このように、血管新生は、様々な疾患と関連しており、血管新生の制御による治療法の開発が行われてきた。例えば、閉塞性動脈硬化症やバージャー病などの虚血性疾患を治療するため、血管新生因子の遺伝子導入や骨髄単核球細胞移植による血管再生療法の開発がなされてきたが、未だ十分な成果は得られていない。また、癌や糖尿病網膜症の治療薬として、Vascular endothelial growth factor (VEGF) シグナルをターゲットにした抗血管新生薬が開発され、臨床応用されてきたが、これら治療薬は、すべての癌に有効ではなく、また、効果が見られても次第に耐性を獲得するなど、未だ多くの問題が残されている。従って、虚血性疾患に対する効果的な血管再生療法の開発や病的血管新生に関わる疾患の革新的な治療法を開発するには、血管新生の制御機構の理解が極めて重要である。

血管内皮細胞は、シェアストレスや伸展刺激などの血流・血圧に起因するメカニカルストレス（力学的刺激）に絶えず曝されている。これまで、内皮細胞に作用するシェアストレスは、層流部位では血管保護に働く一方、乱流部位では炎症を惹起し動脈硬化症などの病態を悪化させることから、血管恒常性の維持と破綻における血流依存的なメカニカルストレスの役割が精力的に研究されてきた。また、近年、血管新生におけるメカニカルストレスの役割についても研究が進められてきた。最近の研究から、VEGFなどの液性因子に加え、血流に起因するシェアストレスや血圧に起因する静水圧・伸展張力などのメカニカルストレスが血管新生の重要な制御因子であることが明らかされてきた。しかしながら、血管新生過程の内皮細胞が、如何に血流に起因するメカニカルストレスを感知し、血管新生を制御しているかについては、未だ不明な点が多くここされている。

2. 研究の目的

われわれはこれまで、ゼブラフィッシュをモデル動物として用いた蛍光生体イメージングにより、生体内の細胞機能や分子活性をライブで解析する“*in vivo*細胞生物学研究”を確立し、血管新生制御機構の一端を解明してきた（Development 2015; Dev Cell 2015; Development 2016; Dev Cell 2019 他）。また、成体における生理的・病的な血管新生を解析するため、成魚の長時間ライブイメージング法を独自に確立し、創傷治癒過程の血管新生プロセスの全貌を明らかにした（Angiogenesis 2019）。さらに、「創傷治癒における血管新生では、血流に対して下流側の損傷血管が伸長し血管を再生するが、上流側の損傷血管はほとんど伸長しない」というライブイメージングでしか知り得ない現象を発見した。また、その原因として、血流に対して上流の損傷血管には、心臓のポンプ機能により血流に起因する内腔圧が負荷されており、この内腔圧が血管伸長を抑制していることを発見した。一方、われわれは、ゼブラフィッシュの前腎糸球体における毛細血管網の形成プロセスを解析し、糸球体毛細血管の形成には、逆に血流が必要であることを示す知見を得ている。これら知見は、内腔圧は状況によって血管新生を真逆に制御することを示しており、これまで全く注目されてこなかった血管新生における“内腔圧”の重要性を示唆している。本研究では、内腔圧が血管新生を正・負に制御する機構とその生物学的意義を解明し、血管新生に関する新たな概念を提唱することを目的とした。

3. 研究の方法

創傷時血管新生における内腔圧の役割を明らかにするため、成魚皮膚の創傷治癒における血管新生と幼魚体幹部の節間血管を切断した際の血管新生を解析した。血管内皮細胞で蛍光タンパク質や分子活性や細胞機能を可視化する蛍光バイオセンサーを発現するゼブラフィッシュの蛍光ライブイメージングを行なうことで、内腔圧が創傷治癒における血管新生を制御するメカニズムを解析した。また、同様に血流が糸球体毛細血管の形成を制御するメカニズムを明らかにするため、ゼブラフィッシュ胚の前腎糸球体に毛細血管が形成される様子を蛍光ライブイメージングにより観察した。

4. 研究成果

(1) 内腔圧が創傷治癒過程の血管新生を制御するメカニズムの解析

成魚皮膚に創傷を加えると、損傷された血管から新たな血管が伸長し、損傷された血管が修復される現象を観察した。この際、損傷した血管は一樣に伸長するのではなく、血流に対して下流側

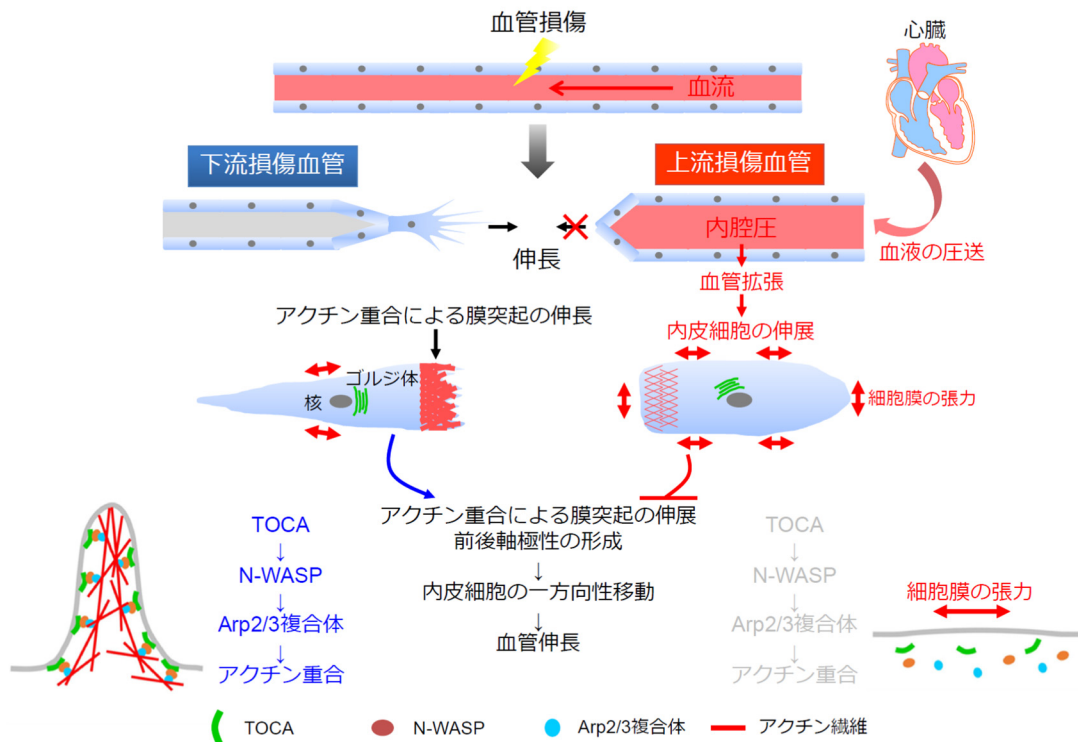
の損傷血管は活発に伸長し血管が修復されたのに対し、上流側の損傷からは血管がほとんど伸長しないことがわかった。上流および下流損傷血管の伸長の違いの原因を探るため、ゼブラフィッシュの蛍光イメージングと微小流体デバイスを用いて *in vitro* で血管新生を再現する試験内モデルを用いて解析を行った。その結果、血流に対して上流側の損傷血管には、血管が損傷後も血流が流れ込み、心臓のポンプ機能が生み出す内腔圧がかかっており、この内腔圧が血管を拡張し内皮細胞に伸展刺激を負荷することで、血管伸長を阻害していることがわかった。血管新生において、血管内皮細胞は前後軸極性を形成し、その前側ではアクチン重合による先端突起を形成することで遊走し、血管を伸長させる。われわれは、上流側の損傷血管の内皮細胞は伸展を受けることで、細胞前側におけるアクチン重合が抑制され、前後軸極性が消失することで、細胞遊走・血管伸長が阻害されるしくみを見出した。

さらに、血管内皮細胞への伸展刺激がアクチン重合を阻害する分子メカニズムについて解析を進め、TOCA ファミリーに属する BAR ドメイン含有タンパク質（以下、BAR タンパク質）の関与を突き止めた。下流側の損傷血管では、TOCA ファミリー-BAR タンパク質が内皮細胞の前側先端の細胞膜に結合し、アクチン調節因子である N-WASP・Arp2/3 複合体を動員することで、アクチン重合を誘導し、細胞遊走を促進していることを見出した。一方、上流側の損傷血管の内皮細胞では、伸展刺激により上昇した細胞膜の張力が、TOCA ファミリー-BAR タンパク質の前側先端への結合を抑制するため、アクチン重合が起こらず、細胞遊走が阻害されていることを発見した。

以上の結果から、TOCA ファミリー-BAR タンパク質は、血管新生における内皮細胞遊走を司る重要なアクチン調節タンパク質であるとともに、内腔圧による血管内皮細胞への伸展刺激を感知するメカノセンサーとしても機能し、創傷治癒における血管新生を制御していることが明らかになった（図1）（Nature Communications, 13(1): 2594）。

糖尿病などによって創傷治癒がうまく働かないと、難治性潰瘍などの組織障害に発展し、重症化すると下肢の切断が必要になるなど、生命維持の危険やその後の生活の質の低下を余儀なくされる。今後、内腔圧により血管新生を制御するしくみの生理的な意義を明らかにすることができれば、創傷治癒の遅延がかかわる疾患の新たな治療法の開発につながることを期待される。また、心筋梗塞・狭心症、閉塞性下肢動脈硬化症などの虚血性疾患の治療には、機能的な血管の再生が重要であり、本研究成果は、効果的な血管再生療法の開発を通して、様々な病態の治療に貢献する可能性を秘めている。

図1 血管内腔圧による創傷治癒における血管新生の制御機構



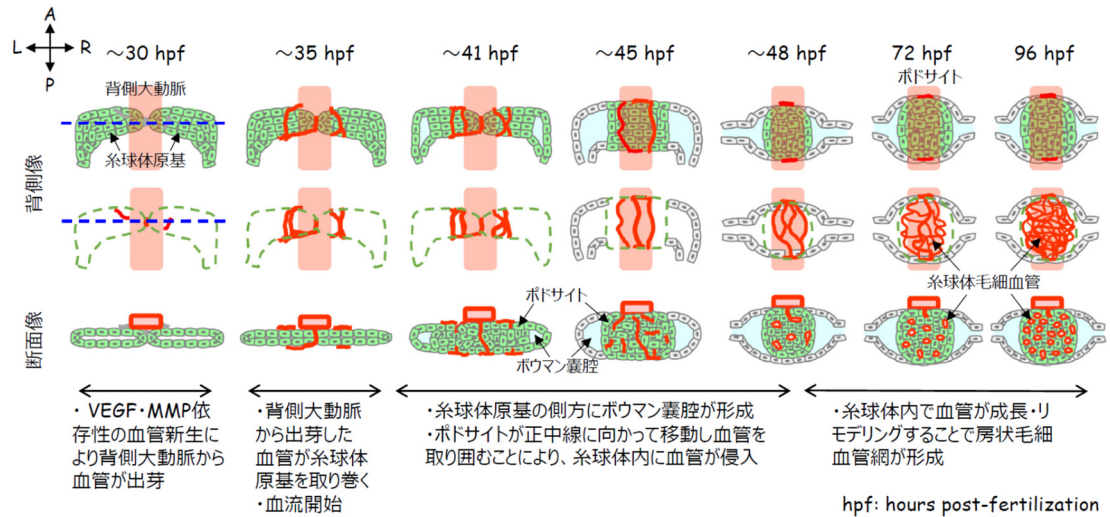
(2) 血流が糸球体毛細血管の形成を制御する機序の解析

ゼブラフィッシュ胚の前腎をモデルに、糸球体毛細血管の形成機構を蛍光イメージングにより解析した。最初、血管新生により、VEGF およびメタロプロテアーゼ (MMP) 依存性に背側大動脈から血管枝が伸長した。背側大動脈から出芽した血管枝は、直接糸球体内に侵入するのではなく、前腎糸球体を取り巻くように血管を形成することが分かった。その後、糸球体を取り巻く血管が原基のリモデリングに伴って管構造を維持したまま糸球体内に侵入し、毛細血管係蹄を形成した。

糸球体毛細血管形成における血流の機能を探るため、ミオシン II 阻害剤により心拍を停止させ、血流を止めたところ、糸球体原基を取り巻く血管の管構造が崩壊し、血管内皮細胞はシート構造を形成しすることで糸球体原基を覆うことがわかった。このことから、糸球体毛細血管の形成過程において、血流は血管の管構造を維持していることが明らかになった。

また、興味深いことに、血流を停止することで、糸球体原基のリモデリングが完全に阻害された。詳細な解析から、糸球体原基を取り巻く血管における血流が、糸球体原基のリモデリングを制御していることが示された。これまでの報告から、この時期の糸球体血管には既に血液の濾過機能が備わっていることが報告されている。以上の結果から、糸球体原基を取り巻く血管による血液の濾過が、糸球体原基のリモデリングを誘導し、糸球体内への血管侵入を含む糸球体の形態形成を制御していることが示唆された。即ち、血管は血流依存性に糸球体の形態形成を制御していることが明らかになった (図2) (Kidney360, 3(4): 700-713)。

図2 糸球体毛細血管の形成プロセス



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yuge S, Nishiyama K., Arima Y., Hanada Y., Oguri-Nakamura E., Hanada S., Ishii T., Wakayama Y., Hasegawa U., Tsujita K., Yokokawa R., Miura T., Itoh T., Tsujita K., Mochizuki N., Fukuhara S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Mechanical loading of intraluminal pressure mediates wound angiogenesis by regulating the TOCA family of F-BAR proteins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2594
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-30197-8	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 Nishimura Y., Ishii T., Ando K., Yuge S., Nakajima H., Zhou W., Mochizuki N., Fukuhara S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Blood flow regulates glomerular capillary formation in zebrafish pronephros.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 700-713
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.34067/KID.0005962021	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 Sasaki Y., Higashijima Y., Suehiro J., Sugawara T., Oguri-Nakamura E., Fukuhara S., Nagai N., Hirakawa Y., Wada Y., Nangaku M., Kanki Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Lysine demethylase 2B regulates angiogenesis via Jumonji C dependent suppression of angiogenic transcription factors.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 16-23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.03.054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe-Takano H., Ochi H., Chiba A., Matsuo A., Kanai Y., Fukuhara S., Ito N., Sako K., Miyazaki T., Tainaka K., Harada I., Sato S., Sawada Y., Minamino N., Takeda S., Ueda H.R., Yasoda A., Mochizuki N.	4. 巻 36
2. 論文標題 Mechanical load regulates bone growth via periosteal Osteocrin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109380
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2021.109380	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okasato R., Kano K., Kise R., Inoue A., Fukuhara S., Aoki J.	4. 巻 24
2. 論文標題 An ATX-LPA6-G 13-ROCK axis shapes and maintains caudal vein plexus in Zebrafish	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rho S., Oguri-Nakamura E., Ando K., Yamamoto K., Takagi Y., Fukuhara S.	4. 巻 31
2. 論文標題 Protocol for analysis of integrin-mediated cell adhesion of lateral plate mesoderm cells isolated from zebrafish embryos.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protoc.	6. 最初と最後の頁 100428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100428	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe-Takano H., Fukumoto M., Fukuhara S., Mochizuki N.	4. 巻 3
2. 論文標題 Protocol for whole-mount X-gal staining combined with tissue clearing in embryo and adult mouse using CUBIC	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 STAR Protoc.	6. 最初と最後の頁 101127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2022.101127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abdelhakim M., Dohi T., Yamato M., Takada H., Sakai A., Suzuki H., Ema M., Fukuhara S., Ogawa R.	4. 巻 148
2. 論文標題 A new model for specific visualization of skin graft neoangiogenesis using Flt1-tdsRed BAC transgenic mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Plast. Reconstr. Surg.	6. 最初と最後の頁 89-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PRS.00000000000008039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando K., Shih Y.-H., E. Lwaki, Grosse A, Portman D., Chiba A., Mattonet K., Gerri C., Stainier D.Y.R, Mochizuki N., Fukuhara S., Betsholtz C, Lawson N.D.	4. 巻 479
2. 論文標題 Conserved and context-dependent roles for Pdgfrb signaling during zebrafish vascular mural cell development.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 011-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2021.06.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Peng D., Ando K., Hu?mann M., Gloger M., Skoczylas R., Mochizuki N., Betsholtz C., Fukuhara S., Schulte-Merker S., Lawson ND., Koltowska K	4. 巻 11
2. 論文標題 Proper migration of lymphatic endothelial cells requires survival and guidance cues from arterial mural cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e74094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.74094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukushima Y., Nishiyama K., Kataoka H., Fruttiger M. Fukuhara S., Nishida K., Mochizuki N., Kurihara H., Nishikawa S., Uemura A.	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 EMBO J.	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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 福原茂朋	4. 巻 140
2. 論文標題 Live Imaging of Angiogenesis during Wound Healing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 513-519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00221-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 福原茂朋, 盧 承湜, 小栗エリ, 山本清威, 石井智裕	4. 巻 38
2. 論文標題 造血幹細胞がつくられる新たなしくみ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 142-147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rho Seung-Sik, Kobayashi Isao, Oguri-Nakamura Eri, Ando Koji, Fujiwara Masakazu, Kamimura Naomi, Hirata Hiromi, Iida Atsuo, Iwai Yoshiko, Mochizuki Naoki, Fukuhara Shigetomo	4. 巻 49
2. 論文標題 Rap1b Promotes Notch-Signal-Mediated Hematopoietic Stem Cell Development by Enhancing Integrin-Mediated Cell Adhesion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 681 ~ 696.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2019.03.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noishiki C., Yuge S., Ando K., Wakayama Y., Mochizuki N., Ogawa R., Fukuhara S.	4. 巻 22
2. 論文標題 Live imaging of angiogenesis during cutaneous wound healing in adult zebrafish	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angiogenesis	6. 最初と最後の頁 341-354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10456-018-09660-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shin Masahiro, Nozaki Takayuki, Idrizi Feston, Isogai Sumio, Ogasawara Katsutoshi, Ishida Kinji, Yuge Shinya, Roscoe Benjamin, Wolfe Scot A., Fukuhara Shigetomo, Mochizuki Naoki, Deguchi Tomonori, Lawson Nathan D.	4. 巻 51
2. 論文標題 Valves Are a Conserved Feature of the Zebrafish Lymphatic System	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 374 ~ 386.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2019.08.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando Koji, Wang Weili, Peng Di, Chiba Ayano, Lagendijk Anne K., Barske Lindsey, Crump J. Gage, Stainier Didier Y. R., Lendahl Urban, Koltowska Katarzyna, Hogan Benjamin M., Fukuhara Shigetomo, Mochizuki Naoki, Betsholtz Christer	4. 巻 146
2. 論文標題 Peri-arterial specification of vascular mural cells from na?ve mesenchyme requires Notch signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 165589 ~ 165589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.165589	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Simmons Szandor, Sasaki Naoko, Umemoto Eiji, Uchida Yutaka, Fukuhara Shigetomo, Kitazawa Yusuke, Okudaira Michiyo, Inoue Asuka, Tohya Kazuo, Aoi Keita, Aoki Junken, Mochizuki Naoki, Matsuno Kenjiro, Takeda Kiyoshi, Miyasaka Masayuki, Ishii Masaru	4. 巻 8
2. 論文標題 High-endothelial cell-derived S1P regulates dendritic cell localization and vascular integrity in the lymph node	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e41239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.41239	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Isao, Kobayashi-Sun Jingjing, Hirakawa Yuto, Ouchi Madoka, Yasuda Koyuki, Kamei Hiroyasu, Fukuhara Shigetomo, Yamaguchi Masaaki	4. 巻 147
2. 論文標題 Dual role of Jam3b in early hematopoietic and vascular development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 181040 ~ 181040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.181040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 創傷治癒過程の血管新生における内腔圧の新たな役割の解明
3. 学会等名 第61回日本脈管学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 血流に起因する内腔圧による創傷治癒過程の血管新生の新たな制御機構
3. 学会等名 第93回日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 創傷治癒過程の血管新生において内腔圧は血管内皮細胞に伸展刺激を負荷することで血管伸長を制御する
3. 学会等名 第45回 日本微小循環学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigetomo Fukuhara
2. 発表標題 Mechanical loading of intraluminal pressure on blood vessels regulates angiogenesis in wound healing
3. 学会等名 The 21st International Vascular Biology Meeting (IVBM2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigetomo Fukuhara.
2. 発表標題 Mechanobiology of angiogenesis
3. 学会等名 International Symposium on AMED “Mechanobiology” Project. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 創傷治癒過程の血管新生における内腔圧の新たな役割
3. 学会等名 第92回 日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 蛍光生体イメージングにより明らかになった血管新生の新たな制御機構
3. 学会等名 血管生物医学会 血管研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 蛍光イメージングが解き明かす血管新生の新たな制御機構
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigetomo Fukuhara
2. 発表標題 Fluorescence-based live-imaging of physiological and pathological angiogenesis in zebrafish
3. 学会等名 Tohoku Forum for Creativity（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 Rap1低分子量Gタンパク質はインテグリン依存性細胞遊走を促進することで造血幹細胞の発生を制御する
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 Fluorescence-based live-imaging of angiogenesis and hematopoiesis in zebrafish
3. 学会等名 熊本大学 最先端研究セミナー（リエゾン研究会）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福原茂朋
2. 発表標題 蛍光イメージング技術を駆使して生命現象や疾患を理解する
3. 学会等名 第14回肝癌治療ナビゲーション研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 石井智裕, 山本清威, 福原茂朋	4. 発行年 2020年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 5
3. 書名 炎症と免疫（血管新生における内皮細胞の形態・運動を制御するシグナル機構）	

1. 著者名 石井智裕, 弓削進弥, 福原茂朋	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学 (増刊: 疾患に挑むメカノバイオロジー) (血管新生のメカノバイオロジー)	

1. 著者名 福原茂朋、盧 承湜	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学のあゆみ	5. 総ページ数 6
3. 書名 血管新生 - 基礎と臨床」血管系と造血系の発生とその関連性	

1. 著者名 石井智裕, 弓削進弥, 福原茂朋	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学 (増刊: 疾患に挑むメカノバイオロジー) 血管新生のメカノバイオロジー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<http://www.nmsbyoutai.com/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------