

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293050

研究課題名(和文) 血管系におけるスフィンゴシン-1-リン酸シグナルの生理的・病的役割の解明

研究課題名(英文) Physiological and pathophysiological role of sphingosine-1-phosphate signaling in vascular system

研究代表者

福原 茂朋 (FUKUHARA, SHIGETOMO)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：70332880

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,200,000円

研究成果の概要(和文)：脂質メディエーターであるスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)の生理的及び病的役割とその制御機構について、S1PトランスポーターであるSpns2に着目し解析を行った。その結果、Spns2を介して内皮細胞から産生されたS1Pは、オートクリンあるいはパラクリン因子として機能し、内皮細胞間接着を増強することでリンパ管構造の維持に寄与することが示された。また、ゼブラフィッシュにおいて、卵黄合胞体層からSpns2を介して放出されたS1Pは、S1P2受容体を介して内胚葉の核転写調節因子Yap1を活性化し、心臓前駆細胞の移動の足場となる内胚葉構造を維持することで心臓発生を制御することが示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have investigated physiological and pathophysiological role of bioactive lipid mediator sphingosine-1-phosphate (S1P), focusing on its transporter, Spns2. As a result, we found that S1P secreted from endothelial cells through Spns2 promotes endothelial cell-cell junctions in an autocrine manner, thereby maintaining the integrity of lymphatic vessels. In addition, we also investigated the physiological role of S1P in zebrafish development and found that S1P released from yolk syncytial layer through Spns2 induces activation of nuclear transcription factor Yap1 to regulate endoderm formation, which is required for migration of cardiac precursor cells. Therefore, S1P/S1P2/Yap1 signaling regulates cardiac development through endoderm formation.

研究分野：血管生物学

キーワード：スフィンゴシン-1-リン酸 Spns2 血管 リンパ管 発生

1. 研究開始当初の背景

血管を構成する血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、ペリサイトは、互いにコミュニケーションすることで、血管ホメオスタシスに重要な役割を担っている。しかし、これら細胞の機能が障害を受け、血管ホメオスタシスが破綻すると、動脈硬化症をはじめとした様々な血管病が引き起こされる。申請者らはこれまで、血管ホメオスタシスの分子基盤を理解するため、血管内皮細胞の機能を制御する分子メカニズムについて研究を行い、血管構造の安定化に関わる新規シグナル伝達機構を明らかにした(Fukuhara et al. Mol. Cell. Biol. 2005; Somekawa, Fukuhara et al. Circ. Res. 2006; Fukuhara et al. Nat. Cell Biol. 2008; Sako, Fukuhara et al. J. Biol. Chem. 2009; Noda, Zhang, Fukuhara et al. Mol. Biol. Cell 2010; Zhang, Fukuhara et al. J. Biol. Chem. 2011 など)。

申請者は最近、血管系において多彩な機能を有する脂質メディエータースフィンゴシン-1-リン酸(S1P)が、血管ホメオスタシスを制御する機構について研究を進めている。S1Pは、スフィンゴシンがスフィンゴシンキナーゼによってリン酸化されることで、細胞内で生成される。細胞内で作られたS1Pは、トランスポーターを介して細胞外に放出され、細胞膜上に存在するS1P受容体を活性化することで、運動、形態、増殖、生存など多岐に渡る細胞機能を制御する。S1P受容体は、G蛋白質共役型受容体ファミリーに属するS1P1~S1P5の5つのサブタイプから構成されるが、中でも広範な組織、細胞に発現するS1P1~S1P3が、S1Pの作用の多くを制御すると考えられている。

S1Pは、血液やリンパ液中に多量に存在するが、組織中ではS1P分解酵素が広範に発現するため非常に低い濃度に保たれている。このためS1Pシグナルは、血液・リンパ液が接する血管・リンパ管系や免疫系で重要な役割を担っている。S1Pは、胎生期における血管形成に関与する一方で、成体では血管新生抑制作用、血管バリア機能亢進作用、血管トーン調節作用等を有し、血管ホメオスタシスに寄与している。また、S1Pは動脈硬化症や血栓症といった血管病の発症・進展とも密接に関与している。免疫系では、S1Pはリンパ球の輸送など多岐に渡る機能を制御している。

S1Pを産生する細胞として、赤血球、血小板、血管・リンパ管内皮細胞、ペリサイトなどが知られている。しかし、これら細胞からのS1Pの細胞外放出に関わるトランスポーターの分子実体については不明な点が多く残されていた。申請者が所属する研究グループは、2009年に、心臓発生に異常を呈する変異体ゼブラフィッシュの解析から、生体内で機能するS1Pトランスポーターとしてはじめて、Spinster 2 (Spns2)を同定した(Kawahara et al. Science 2009)。申請者らは、さらに、哺乳動物におけるSpns2の機能を明らかにする

ため、Spns2 遺伝子欠損マウスを樹立・解析し、血管内皮細胞がSpns2を介してS1Pを細胞外に放出すること、さらにこの血管内皮細胞から産生されたS1Pが1次リンパ組織(胸腺、骨髄)から血管内へのリンパ球の輸送に必須であることを示した(Fukuhara et al. J. Clin. Invest. 2012)(図1)。しかし、Spns2を介して血管内皮細胞から放出されたS1Pが、血管ホメオスタシス、血管病の発症・進展を制御するメカニズムは、未だ解明されていない。さらに、Spns2が血管内皮細胞以外の細胞でも機能しているのか(これまでの解析からSpns2は赤血球・血小板など血液細胞では機能しないことを明らかにしている)など、不明な点も数多く残されている。

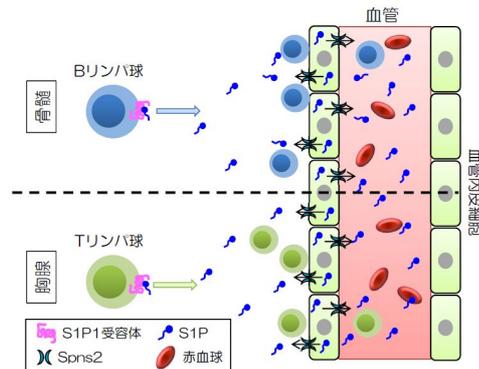


図1 内皮細胞はSpns2を介してS1Pを放出しリンパ組織-血管の間にS1Pの濃度勾配をつくる。リンパ球は、このS1Pの濃度勾配を利用してリンパ組織から血管内に移出する。

2. 研究の目的

S1PトランスポーターSpns2を介してS1Pを放出する細胞を同定し、それら細胞から産生されたS1Pの生理的及び病的な役割を解明する(図2)。具体的には、Spns2を介して産生されたS1Pが、血管ホメオスタシスを制御する分子メカニズム、動脈硬化症・血栓症などの血管病の発症・進展を制御する分子メカニズムを明らかにする。さらに、S1Pが関わる疾患の治療薬開発を目指して、Spns2の中和抗体を開発する。以上の点を踏まえ、本研究では以下の点について解析を行った。

- (1) Spns2を介して血管内皮細胞から産生されたS1Pが、血管新生、血管バリア機能、血管トーンを制御する分子機序の解明
- (2) Spns2を介して血管内皮細胞から産生されたS1Pが、動脈硬化症・血栓症の発症・進展を制御する分子機序の解明
- (3) Spns2を介してS1Pを産生する血管内皮細胞以外の細胞の同定とそれら細胞から産生されるS1Pの生理的・病的な役割の解明
- (4) Spns2の中和抗体の開発とその疾患(動脈硬化症、多発性硬化症)に対する治療効果の検討

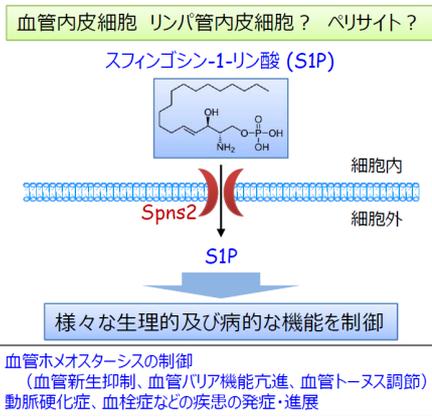


図2 Spns2を介して産生されたS1Pは、如何にして様々な生理的・病的な機能を制御するのか?

3. 研究方法

(1) 実験動物

マウスおよびゼブラフィッシュを用いた動物実験は、独立行政法人国立循環器病研究センターの実験動物委員会での承認を受け、当センターの動物実験の指針を順守して実験を遂行した。

全身性 Spns2 欠損マウス (Spns2^{-/-}) および内皮細胞特異的 Spns2 欠損マウス (Spns2^{ef}; Tie2-Cre) は、以前に樹立したものを使用した (Fukuhara et al. J. Clin. Invest. 2012)。動脈硬化症における Spns2 の機能を解析するため、Spns2 および ApoE の 2 重遺伝子欠損マウスを樹立した。

種々のトランスジェニック (Tg) ゼブラフィッシュは、遺伝研の川上浩一博士らが開発した Tol2 転移システムを用いて樹立した。

(2) ゼブラフィッシュ胚の in vivo イメージング解析

ゼブラフィッシュ胚を 0.016% トリカインで麻酔し、1% 低融点アガロースの入った 35 mm glass-base ディッシュにマウントした。ディッシュを 0.016% トリカイン入り E3 胚培地で満たし、オリンパス FV1000/FV1200 共焦点蛍光顕微鏡を用いてイメージング解析を行った。

(3) 細胞培養

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 HUVEC を用いて解析を行った。実験には、継代数 7 までの細胞を用いた。

(4) Spns2 中和抗体の作製

Spns2 を安定発現する細胞を免疫原とし、マウスに移植することで Spns2 の細胞外ドメインを認識するモノクローナル抗体を作製した。

4. 研究成果

(1) Spns2 を介して血管内皮細胞から産生された S1P が、血管新生、血管バリア機能、血管トーンを制御する分子機序の解明

これまで S1P が内皮細胞間接着を亢進し、血管構造の安定化に寄与することが報告されている。そこで、Spns2 を介して内皮細胞から放出された S1P が内皮細胞間接着を制御し、血管構造の安定化に関与するか検討した。その結果、全身性 Spns2 欠損マウスおよび内皮細胞特異的 Spns2 欠損マウスのリンパ管では、内皮細胞の細胞間接着形成異常が観察され、内皮細胞由来 S1P は、血管よりもリンパ管の構造維持に関与することが示唆された。

そこで、内皮細胞間接着形成における S1P の機能を理解するため、コンフルエントの培養内皮細胞を S1P で刺激したところ、内皮特異的な細胞間接着分子 Vascular endothelial (VE) カドヘリンが細胞間接着部位に集積し、内皮細胞のバリア機能が亢進した。我々はこれまでに、低分子量 G 蛋白質のひとつ Rap1 がアクチン細胞骨格系を再編することで VE カドヘリン接着を亢進し、内皮細胞バリアを増強することを報告している (Fukuhara et al. Mol. Cell. Biol. 2005; Noda et al. Mol. Biol. Cell 2010)。そこで、Rap1 が S1P の効果に関与するか検討したところ、S1P 刺激によって Rap1 の活性化が誘導され、細胞間接着部位に沿ってアクチン繊維が形成された。以上の結果から、Spns2 を介して内皮細胞から産生された S1P は、オートクリンあるいはパラクリン因子として作用し、主にリンパ管構造の維持に寄与している可能性が示唆された。また、その分子メカニズムとして、S1P は Rap1 を介してアクチン細胞骨格の再編を惹起し、内皮細胞間接着を増強することが示唆された。

我々は、さらに S1P の下流で機能する Rap1 がアクチン細胞骨格の再編を惹起し、VE カドヘリン接着を増強するメカニズムについて解析を行った。その結果、Rap1 は Rho ファミリーに属する低分子量 G タンパク質 Rho の活性を抑えることで VE カドヘリン部位を起点として形成されるストレスファイバーを消失させ、その一方で、もう一つの Rho ファミリーメンバーである Cdc42 を活性化し、細胞間接着部位に併走するアクチン繊維の束を形成することで VE カドヘリン接着を増強することが示された (Ando et al. J. Cell Biol. 2013)。

(2) Spns2 を介して血管内皮細胞から産生された S1P が、動脈硬化症・血栓症の発症・進展を制御する分子機序の解明

Spns2 依存的に細胞外に放出される S1P が、動脈硬化症、血栓症の発症・進展を制御する機構を解析するため、Spns2 および ApoE 欠損マウスを交配したところ、Spns2 と ApoE の 2 重遺伝子欠損マウス

は、予想される数より少ない個体数しか生まれなかった。このことから、Spns2、ApoE の 2 重遺伝子欠損マウスは何らかの異常を呈している可能性が考えられた。しかし、Spns2 依存的に細胞外に放出される S1P の動脈硬化症における役割を解析するのに十分な数の Spns2、ApoE の 2 重遺伝子欠損マウスが得られなかったことから、これ以上解析を進めることが出来なかった。

また、Spns2 欠損マウスを C57BL/6 マウスと戻し交配することで、遺伝的に均一なコンジェニック系統の樹立を試みた。しかし、コンジェニック系統の Spns2 ホモ欠損マウスの多くは胎生致死となり、胎生期における Spns2-S1P シグナルの重要性が示唆された。

- (3) Spns2 を介して S1P を産生する血管内皮細胞以外の細胞の同定とそれら細胞から産生される S1P の生理的・病的な役割の解明
S1P 産生細胞と S1P の新たな生理機能を明らかにするため、ゼブラフィッシュを用いた解析を行った。これまで、S1P の受容体である S1P2 や Spns2 の変異体ゼブラフィッシュは、二股心臓の表現型を呈することから、Spns2 を介して放出された S1P が S1P2 受容体を介して、心臓発生を制御することが示唆されている。そこで、心臓発生に関わる S1P が Spns2 を介してどの細胞種から産生され、どのようなメカニズムで心臓発生を制御しているのか検討を行った。その結果、卵黄合胞体層から Spns2 を介して放出された S1P が内胚葉において S1P2 受容体を活性化することで、心臓前駆細胞の移動の足場となる内胚葉構造を維持していることが分かった。即ち、内皮細胞における S1P シグナルが阻害されると、心臓前駆細胞の足場となる内胚葉構造が破壊され、それにより心臓の発生異常が起こることが分かった。また、その分子メカニズムとして、卵黄合胞体層から Spns2 を介して放出された S1P は内胚葉の S1P2 を活性化することで、セリン/スレオニンキナーゼである Lats1/2 を阻害し、それにより核転写調節因子 Yap1 の核への移行を促進していること、さらに、Yap1 は結合組織増殖因子 Ctgfa の発現を促進し、Ctgfa が基質であるフィブロネクチンに結合することにより内胚葉構造を維持していることを明らかにした (Fukui et al. Dev. Cell 2014)。
- (4) Spns2 の中和抗体の開発とその疾患 (動脈硬化症、多発性硬化症) に対する治療効果の検討
内因性の Spns2 を検出でき、Spns2 機能の阻害活性を有する抗体の作製を試み

た。Spns2 は、12 回膜貫通領域を有する蛋白質であり、細胞外領域が小さいことから、これまで内因性の Spns2 を認識できる抗体は存在しない。そこで、Spns2 を安定発現する細胞を免疫原とし、マウスに移植することで Spns2 の細胞外ドメインを認識するモノクローナル抗体を作製した。得られたモノクローナル抗体を組織免疫染色法、FACS 解析法、ウエスタンブロット解析法により評価したところ、残念ながら感度が低く免疫染色などに使用できないことが分かった。このため、現在のところ、Spns2 の機能を阻害する中和抗体は得られていない。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件) 全て査読有り

- Ando K., Fukuhara S. (Co-corresponding author), Izumi N., Nakajima H., Fukui H., Kelsh R.N., Mochizuki N. Clarification of mural cell coverage of vascular endothelial cells by live imaging of zebrafish. **Development** 143 : 1328-1339 (2016).
- Chávez-Vargas L., Adame-García S.R., Cervantes-Villagrana R.D., Castillo-Kaul A., Bruystens J.G.H., Fukuhara S., Taylor S.S., Mochizuki N., Reyes-Cruz G., Vázquez-Prado J. Protein kinase A (PKA) Type I interacts with P-Rex1, a Rac guanine nucleotide exchange factor: Effect on PKA localization and P-Rex1 signaling. **J. Biol. Chem.** 291: 6182-6199 (2016).
- Yokota Y., Nakajima H., Wakayama Y. Muto A., Kawakami K. Fukuhara S., Mochizuki N. Endothelial Ca²⁺ oscillations reflect VEGFR signaling-regulated angiogenic capacity in vivo. **eLife** 4 : e08817 (2015).
- Kim J.-D., Park K.-E., Ishida J., Kako K., Hamada J., Kani S., Takeuchi M., Namiki K., Fukui H., Fukuhara S., Hibi M., Kobayashi M., Kanaho Y., Kasuya Y., Mochizuki N., Fukamizu A. PRMT8 as a phospholipase maintains dendrite formation of Purkinje cells. **Science Advances** 1: e1500615 (2015).
- Sugihara K., Nishiyama K., Fukuhara S., Uemura A., Arima S., Kobayashi R., Kohn-Luque A., Mochizuki N., Suda T., Ogawa H., Kurihara H. Autonomy and non-autonomy of angiogenic cell movements revealed by experiment-driven mathematical modeling. **Cell Reports** 13: 1814-1827 (2015).

Hongu T., Funakoshi Y., Fukuhara S., Suzuki T., Sakimoto S., Takakura N., Ema M., Takahashi S., Itoh S., Kato M., Hasegawa H., Mochizuki N., Kanaho Y. Arf6 regulates tumor angiogenesis and growth through HGF-induced endothelial $\beta 1$ integrin recycling. **Nat. Commun.** 6: 6925 (2015).

Vanhollebeke B., Stone O., Bostaille N., Cho C., Zhou Y., Maquet E., Gauquier A., Cabochette P., Fukuhara S., Mochizuki N., Nathans J., Stainier D.Y.R. Tip cell specific requirement for an atypical Gpr124 and Reck-dependent Wnt/ β -catenin pathway during brain angiogenesis. **eLife** 4 : e06489 (2015).

Mikelis C.M., Simaan M., Ando K., Fukuhara S., Sakurai A., Amornphimoltham P., Masedunskas A., Weigert R., Chavakis T., Adams R., Offermanns S., Mochizuki N., Zheng Y., Gutkind J.S. RhoA and ROCK mediate histamine-induced vascular leakage and anaphylactic shock. **Nat. Commun.** 6: 6725 (2015).

Wakayama Y., Fukuhara S. (Corresponding author), Ando K., Matsuda M., Mochizuki N. Cdc42 mediates Bmp-induced sprouting angiogenesis through Fmnl3-driven assembly of endothelial filopodia in zebrafish. **Dev. Cell** 32: 109-122 (2015).

Kashiwada T., Fukuhara S. (Co-corresponding author), 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: 497-509 (2015).

Fukuhara S., Fukui H., Wakayama Y., Ando K., Nakajima H., Mochizuki N. Looking back and moving forward: Recent advances in understanding of cardiovascular development by imaging of zebrafish. **Dev. Growth Differ.** 57: 333-340 (2015).

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: 128-136 (2014).

Fukuhara S. (Co-corresponding author), Zhang J., Yuge S., Ando K., Wakayama Y., Sakaue-Sawano A., Miyawaki A., Mochizuki N. Visualizing the cell-cycle progression of endothelial cells in zebrafish. **Dev. Biol.** 393: 10-23 (2014).

Odagiri H., Kadomatsu T., Endo M., Masuda T., Morioka M.S., Fukuhara S., Miyamoto T., Kobayashi E., Miyata K., Aoi J., Horiguchi H., Nishimura N., Terada K., Yakushiji T., Manabe I., Mochizuki N., Mizuta M., Oike Y. The secreted protein ANGPTL2 promotes metastasis of osteosarcoma cells through integrin $\alpha 5 \beta 1$, p38 MAPK, and matrix metalloproteinases. **Sci. Signal.** 7: ra7 (2014).

Ando K., Fukuhara S. (Co-corresponding author), Moriya T., Obara Y., Nakahata N., Mochizuki N. Rap1 potentiates endothelial cell junctions by spatially controlling myosin II activity and actin organization. **J. Cell Biol.** 202: 901-916 (2013).

Kwon H.B., Fukuhara S., Asakawa K., Ando K., Kashiwada T., Kawakami K., Hibi M., Kwon Y.G., Kim K.W., Alitalo K., Mochizuki N. The parallel growth of motoneuron axons with the dorsal aorta depends on Vegf/Vegfr3 signal in zebrafish. **Development** 140: 4081-4090 (2013).

Mikelis C.M., Palmby T.R., Simaan M., Li W., Szabo R., Lyons R., Martin D., Yagi H., Fukuhara S., Chikumi H., Galisteo R., Mukoyama Y., Bugge T.H., Gutkind J.S. PDZ-RhoGEF and LARG are essential for embryo development, and provide a link between thrombin and LPA receptors and Rho activation. **J. Biol. Chem.** 288: 12232-12243 (2013).

〔学会発表〕(計 17 件)

福原茂朋、望月直樹、演題名「血管新生の蛍光イメージング」第 37 回日本炎症・再生医学会、シンポジウム 9「炎症と血管・リンパ管新生」、京都市勧業館 みやこめっせ、平成 28 年 6 月 17 日

福原茂朋、望月直樹、演題名「血管新生におけるメカノトランスダクション機構の役割」第 55 回日本生体医工学学会大会、オーガナイズドセッション「血管メカノバイオロジー研究の最前線」、富山国際会議場、平成 28 年 4 月 28 日

Shigetomo Fukuhara. “Unveiling the cellular and molecular mechanism underlying vascular development by fluorescence-based bio-imaging in zebrafish” 10th World Congress for Microcirculation. Kyoto. September 27, 2015

福原茂朋、望月直樹、演題名「Dynamic regulation of endothelial barrier function」第 21 回日本遺伝子治療学会学術集会、ジョイントシンポジウム、大阪、平成 27 年 7 月 25 日

福原茂朋、望月直樹、演題名「In vivo 細胞生物学研究による血管構築メカニズムの解析」第 67 回細胞生物学会大会、シンポジウム、東京、平成 27 年 7 月 2 日

Shigetomo Fukuhara. “Unveiling the cellular and molecular mechanism of vascular development by fluorescence-based bio-imaging in zebrafish” The Joint Meeting of the 120th Annual Meeting of The Japanese Association of Anatomists and the 92nd Annual Meeting of The Physiological Society of Japan. Symposium. Kobe International Conference Center. March 21, 2015

福原茂朋、演題名「血管新生メカニズムの蛍光生体イメージング解析」生理研研究会 2014「心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略」、岡崎、平成 26 年 9 月 4 日

Shigetomo Fukuhara, Naoki Mochizuki. “Visualization of β -catenin transcriptional activity in endothelial cells uncovers a novel role for β -catenin in venous vessel development in zebrafish” The 18th International Vascular Biology Meeting (IVBM2014), Symposium 10 “Developmental Angiogenesis” Kyoto. April 15, 2014

福原茂朋、望月直樹、演題名「血管形成を制御するシグナル伝達系」第 87 回日本薬理学会年会、次世代の会シンポジウム「低分子量 G タンパク質・MAPK シグナルネットワーク研究の最前線」、仙台、平成 26 年 3 月 19 日

福原茂朋、望月直樹、演題名「血管形成ダイナミクスの生体イメージング」第 36 回日本分子生物学会、ワークショップ (Developmental mechanisms revealed by cellular and molecular live imaging)、神戸、平成 25 年 12 月 3 日

福原茂朋、演題名「蛍光イメージングによる血管形成メカニズムの解析 ~血管安定化・成熟化を制御する分子メカニズム~」第 1 回関西血管生物研究会 2013 (KVBM2013)、大阪、平成 25 年 11 月 30 日

福原茂朋、演題名「蛍光イメージング技術を駆使した血管形成メカニズムの解析」生理研研究会 2013「心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略」、岡崎、平成 25 年 11 月 28 日

福原茂朋、演題名「蛍光イメージング技術を駆使した血管研究」第 21 回愛媛ハートクラブ、特別演題、愛媛、平成 25 年 11 月 22 日

福原茂朋、望月直樹、演題名「ゼブラフィッシュの蛍光イメージング解析による血管形成メカニズムの解明」第 21 回

日本血管生物医学会、シンポジウム基礎 S-1「血管形成研究の最前線」、大阪、平成 25 年 9 月 26 日

Shigetomo Fukuhara. “Fluorescence-based Bio-imaging of Vascular Development using Transgenic Zebrafish” The 11th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology. Symposium. Jeju, Korea. August 23, 2013

福原茂朋、望月直樹、演題名「蛍光生体イメージングによる血管新生メカニズムの解明」第 69 回日本顕微鏡学会学術講演会、シンポジウム S-3「最新の光学イメージングと生体観察」、大阪、平成 25 年 5 月 20 日

Shigetomo Fukuhara. “Deciphering the molecular mechanism underlying developmental angiogenesis by fluorescence-based bio-imaging in zebrafish” The Joint Symposium of 2nd Asia-Pacific Vascular Biology and 10th Frontiers of Biomedical Sciences. Symposium. Tainan, Taiwan. May 17, 2013

〔図書〕(計 6 件)

福原茂朋. 血管新生, 『生体の科学』特集「細胞シグナル操作法」, 金沢一郎記念医学医療振興財団, 66(5): 520-521, 2015

福原茂朋. 血管系におけるアンジオポエチン-Tie 受容体システムの役割, Thrombosis Medicine, 先端医学社, 5(3): 18-24, 2015

福原茂朋, 若山勇紀, 柏田健, 安藤康史, 望月直樹. ゼブラフィッシュを用いた in vivo 細胞生物学研究 ~血管研究を例に~, 『生体の科学』, 金沢一郎記念医学医療振興財団, 66(4): 375-381, 2015

若山勇紀, 福原茂朋. Cdc42 はフォーミンタンパク質 Fmnl3 を介して内皮細胞におけるフィロポディアの形成を促進し血管新生を誘導する, ライフサイエンス新着論文レビュー, ライフサイエンス統合データベースセンター, <http://first.lifesciencedb.jp/archives/9733>

福原茂朋. 「血管新生に関わる細胞内シグナル伝達」, 血管新生研究の最先端, 医薬ジャーナル社, 192-199, 2013(総ページ数 331)

若山勇紀, 福原茂朋. 「in vivo イメージング」, 血管新生研究の最先端, 医薬ジャーナル社, 244-253, 2013(総ページ数 331)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福原 茂朋 (FUKUHARA, Shigetomo)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所・室長

研究者番号: 70332880