

1. 研究領域名：(3213) 血管-神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構

2. 研究期間：平成22年度～平成26年度

3. 領域代表者：高橋 淑子（京都大学・大学院理学研究科・教授）

#### 4. 領域代表者からの報告

##### (1) 研究領域の目的及び意義

脊椎動物がもつ生命機能の獲得と維持には、血管系および神経系の組織が「二大ネットワーク」として機能することが重要である。加えてこれらのネットワークは相互依存的にはたらく（血管-神経ワイヤリング）ことにより、ホメオスタシスを含む多くの高次機能が可能になる。しかしながら、血管-神経ワイヤリングの実体やその成立機構を現代的なアプローチで解析した例はほとんどない。本領域は、血管-神経ワイヤリングの成立機構を明らかにすることを目的として、平成22年度にスタートした。総括班による領域のスムーズな運営のもと、研究項目A01では個体発生過程や組織再構築過程における両者間のクロストークを生み出す細胞挙動（増殖、分化、移動など）の抽出と、血管-神経可視化リソースの整備を行う。そこでは、いつ・どこに・どのようなワイヤリングが存在するかについての理解をめざす。研究項目A02では、血管-神経ワイヤリングを支える分子機構の理解に焦点を当て、分子レベルから細胞・器官レベルまでを包含する多次元的研究を行う。A02で見出された候補分子をA01の血管-神経可視化リソースと組み合わせ、血管-神経相互作用における役割を検証する。

本領域研究は、これまで別々に発展してきた血管生物学と神経科学分野との有機的な融合を計るなど、異分野横断型研究の先駆的モデルとなり、これまで未解明であった病態発症機構の理解に貢献すると期待される。

##### (2) 研究の進展状況及び成果の概要

おおむね当初の計画どおりに研究が進んでいる。研究期間の前半を考慮して、リソース整備（研究項目 A01）や候補分子の抽出（研究項目 A02）を主体としつつも、血管-神経相互作用の新しい分子機構も突き止めており、その成果が Science 誌や Nature Neuroscience 誌に掲載されるなど、本領域からの国際的な発信が本格的にスタートした。

##### A01 血管-神経相互依存性を支える細胞挙動

主に個体発生過程にみられる新たな血管-神経相互作用の発見をめざして「血管-神経可視化リソース」の整備が順調に進んでいる。高解像度の生体内可視化技術を確立し、in vivo における血管あるいは神経の挙動を1細胞レベルで追跡することが可能になった。その結果、さまざまな神経前駆細胞が血管を足場として移動する現象が、交感神経系、腸管神経系、脳障害時の過程において見出された。

##### A02 血管-神経相互作用を支える分子機構

神経細胞の移動制御に関わる血管性（様）因子として、BMP、ケモカイン（SDF1）、Neuregulin、GDNF が見出され、また血管-神経ワイヤリングに関わるインテグリン  $\alpha 9 \beta 1$  の新規リガンド Polydom が同定された。さらに神経幹細胞の維持に必須な血管性因子としての Tsukushi の役割がわかりつつある。加えて、他臓器と血管、あるいは神経とのワイヤリングに関わる分子群も見出されており、将来的なワイヤリングバイオロジーに向けた萌芽研究も進行中である。

#### 5. 審査部会における所見

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）

##### 1. 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。

##### 2. 評価の着目点毎の所見

### (1) 研究の進展状況

「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」、「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、従来、血管生物学と神経科学は独立に発展してきたが、本領域は新規可視化リソースを整備し、両者を共通の解析基盤に乗せることで融合領域確立に結びつけている。「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、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。

### (2) 研究成果

「既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」としては、背側大動脈による神経堤細胞の移動制御や腸管神経系の発生過程において神経堤細胞が腸管遠位部に「近道移動」する際に血管を足場として移動することを明らかにするなど興味深い成果が得られている。また、遺伝子改変動物や可視化実験用の解析ツールの共同開発のみならず、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。

### (3) 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。また、血管-神経ワイヤリング可視化リソース、ex vivo イメージング、多光子イメージング法などの可視化解析技術が整備され、これらが領域内で共有されたことで個々の研究チームがそれぞれの分野での研究を推進させている状況が伺える。

### (4) 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。

### (5) 今後の研究領域の推進方策

当初計画にあるように、A02 研究領域で発見した調節因子群が A01 研究領域の血管、神経細胞の挙動にどのような役割を果たすかをフィードバックすることは研究レベルを相乗的に上げることが期待されるので、2つの研究項目間でのより密接な連携が望まれる。また、研究期間の後半の達成目標である血管-神経ワイヤリングの基本原理の解明に向けて、具体的な戦略を構築して研究を進めていただきたい。