

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：84404

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22113009

研究課題名(和文) 生体イメージングによる血管新生シグナルの時空間制御機構の解明

研究課題名(英文) In vivo imaging of the spatiotemporal activity of the angiogenic signaling pathways

研究代表者

福原 茂朋 (FUKUHARA, SHIGETOMO)

独立行政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) 90,000,000円

研究成果の概要(和文)：血管は全身の細胞や組織に酸素や栄養を供給する生命維持に必要なライフラインである。本研究では、全身に血管ネットワークが構築される分子メカニズムを解明するため、臓器の発生や構造がヒトと類似したゼブラフィッシュをモデル動物として用い、多次元蛍光生体イメージング解析を行った。その結果、血管新生過程の内皮細胞の形態・運動を制御するシグナル伝達系、血管形成における転写調節因子 β -catenin の役割、血管形成における内皮細胞増殖の役割とその制御機構について明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Blood vessel networks running throughout the body carry blood to supply oxygen and nutrients to all the cells in the body. In this study, we have investigated the molecular mechanism of vascular network formation by performing multidimensional fluorescence live-imaging analyses using zebrafish as a model animal. Here, we have clarified 1) the signaling pathways underlying endothelial cell morphology and motility during angiogenesis, 2) the role of transcriptional regulator β -catenin in vascular development and 3) the regulatory mechanism of endothelial cell proliferation during vascular development.

研究分野：血管生物学

キーワード：血管新生 発現 ゼブラフィッシュ 蛍光イメージング 細胞形態・運動 細胞増殖 血管内皮細胞 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

全身に張り巡らされた血管は、胎生期に、血球・血管前駆細胞から原始血管叢がつくられる脈管形成、次いで、既存の血管から内皮細胞が発芽、分枝し、新たな血管網を構築する血管新生のプロセスを経て形成される。また、これらプロセスと平行して、血管の管腔形成、内皮細胞の動・静脈分化が誘導され、さらに最終的に壁細胞（ペリサイトや平滑筋細胞）が血管周囲を被覆することで成熟した機能的な血管が構築される。我々はこれまで、主に培養内皮細胞を用いた解析により、血管新生因子が血管形成を制御する細胞内シグナル伝達系について新たな知見を明らかにしてきた（Nat. Cell Biol. 2008, J. Biol. Chem. 2009, J. Biol. Chem. 2011 など）。しかし、培養皿上の内皮細胞と生体内の内皮細胞の形態は大きく異なっており、生体内で内皮細胞が血管ネットワークを構築するメカニズムは、依然として未知のままである。

生体では、個々の細胞がダイナミックに、しかし秩序を持って振る舞うことで、血管系を含む臓器、組織を形成する。よって、生きた個体で、個々の細胞の振る舞いとその振る舞いを司るシグナル伝達系を明らかにできれば、血管形成のダイナミズムを解明できる。これを可能にするのは、近年飛躍的な進歩を見せる蛍光イメージング技術である。最近、これまで生化学的にしか知ることのできなかった分子や細胞の機能情報を、生細胞で可視化できるようになってきた。また、二光子励起顕微鏡など顕微鏡技術の進歩により、生体内の細胞の動きをリアルタイムで観察可能となった。これら技術を集約し、生きた個体における内皮細胞の振る舞いや、それを制御するシグナル伝達経路を明らかにできれば、血管形成のダイナミズムが理解できるだけでなく、生物という形がつけられる仕組みの解明に繋がること期待される。

2. 研究の目的

血管ネットワークの形成には、血管内皮細胞の“形態・運動”、“増殖”、“遺伝子発現”といった細胞機能が重要である。本研究では、多次元生体蛍光イメージング技術を駆使して、生きた個体における血管内皮細胞の“形態・運動”、“増殖”、“遺伝子発現”を観察し、さらにこれら細胞機能を制御するシグナル分子活性を可視化することで、血管ネットワーク形成のダイナミズムの解明を目指した。具体的には、以下の3点について解析を行った。

- (1) 血管新生過程の内皮細胞の形態・運動を制御するシグナル伝達系
- (2) 血管形成における核転写調節因子 β -catenin の役割
- (3) 血管形成における内皮細胞増殖の役割とその制御機構

3. 研究の方法

- (1) トランスジェニックゼブラフィッシュ

の樹立

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。トランスジェニック (Tg) ゼブラフィッシュの樹立には、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) 血管内皮細胞の細胞形態を可視化するためのゼブラフィッシュの樹立

内皮細胞の細胞形態および細胞核を可視化するため、内皮特異的 *flk1* あるいは *kdrl* プロモーター制御下で膜移行型蛍光タンパク質 (Myr-GFP、Myr-mCherry) および核移行型蛍光タンパク質 (NLS-Eos、NLS-mCherry) を発現する Tg フィッシュを樹立した。また、内皮細胞のアクチン細胞骨格を可視化するため、*fila* プロモーター制御下でアクチン可視化プローブ Lifeact-mCherry を発現する Tg フィッシュを樹立した。

- (3) 内皮細胞における Cdc42 活性を可視化するためのゼブラフィッシュの樹立

Gal4/UAS システムを用いて、京都大学松田道行博士らが開発した Cdc42 活性を可視化する FRET バイオセンサーを内皮細胞で発現する Tg フィッシュを樹立した。具体的には、*fila* プロモーター制御下で Gal4FF (酵母転写因子 Gal4 の DNA 結合ドメインと VP16 由来転写活性化ドメインの融合タンパク質) を発現し、Gal4 認識配列である UAS の下流で Cdc42 FRET バイオセンサーを発現する Tg フィッシュを樹立した。また、*fila* プロモーター制御下で Gal4FF を発現する Tg フィッシュ胚に、UAS 制御下で GFP-N-WASP (Cdc42 特異的エフェクターである N-WASP の Cdc42 結合領域と GFP を融合したタンパク質) を発現するプラスミドを導入し、内皮細胞における Cdc42 活性を可視化した。

- (4) 内皮細胞における β -catenin の転写活性を可視化するためのゼブラフィッシュの樹立

Gal4 の DNA 結合領域と Tcf の β -catenin 結合ドメインの融合タンパク質 Gal4db-Tcf Δ C を内皮細胞で特異的に発現する Tg フィッシュを樹立し (*fila* プロモーター) さらに UAS の下流で GFP を発現するレポーターフィッシュと交配することで、内皮細胞における β -catenin の転写活性を特異的に可視化できるゼブラフィッシュ (EC- β cat レポーター) を樹立した。

- (5) 内皮細胞の細胞周期を可視化できるゼブラフィッシュの樹立

理化学研究所宮脇敦史博士らが開発した Fucci は、G1 期及び S/G2/M 期に特異的に存在する Cdt1、Geminin を用いて開

発された、細胞周期蛍光バイオセンサーである。内皮細胞の細胞周期を可視化するため、*flkl* プロモーター制御下で、mCherry-Cdt1 (G1 期細胞をラベル) 及び mVenus-Geminin (S/G2/M 期細胞をラベル) を発現する Tg フィッシュ (EC-Fucci フィッシュ) を樹立した。

(6) ゼブラフィッシュ胚の *in vivo* イメージ解析

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 共焦点蛍光顕微鏡を用いてイメージング解析を行った。

4. 研究成果

(1) 血管新生過程の内皮細胞の形態・運動を制御するシグナル伝達系 (本研究成果は、2015 年 *Developmental Cell* 誌に報告)

既存の血管から血管枝が発芽・伸長し、新たな血管網を構築するプロセスを血管新生という。血管新生において、内皮細胞は互いの接着を弱め、既存の血管から出芽し、さらに活発に細胞形態を変化させながら遊走することで新たな血管網を形成する。我々は、ゼブラフィッシュの尾側静脈叢 (caudal vein plexus, 以下 CVP と略す) の形成過程に着目し、血管新生における内皮細胞の形態、運動能を制御するシグナル伝達系を解析した。

細胞の形態、運動能の制御には、アクチン細胞骨格系が重要である。そこで、まず、内皮細胞でアクチン可視化プロンプ Lifeact-mCherry を発現する Tg フィッシュを樹立し、血管新生過程の内皮細胞におけるアクチン細胞骨格を観察した。CVP 形成過程において血管の伸長端に位置する内皮細胞は、先端にアクチン繊維で満たされた糸状仮足を活発に形成していた。また、アクチン重合阻害剤の処理により糸状仮足形成を抑制すると、内皮細胞遊走、CVP 形成が阻害されたことから血管新生における内皮細胞の遊走には先端における糸状仮足形成が重要であることが示された。

これまでゼブラフィッシュの CVP の形成には Bone morphogenetic protein (Bmp) シグナルが関与することが報告されている。そこで、Bmp シグナルが CVP 形成時における内皮細胞の糸状仮足形成を制御しているか検討した。熱ショックプロモーター制御下で Bmp アンタゴニスト *Noggin* を全身で過剰発現すると CVP 形成過程における内皮細胞の糸状仮足形成が阻害された。逆に、逆に、*Bmp2* を全身で過剰発現したところ、CVP より内皮細胞が糸状仮足を伸ばしながら出芽・遊走し、異所性の静脈血管が形成された。以上の結果から、CVP 形成における内皮細胞の糸状仮足形成、血管新生には Bmp シグナルが重要であることが示された。

Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質は、アクチン細胞骨格を調節することで細胞形態・運動を制御する。特に、Rho ファミリーメンバーのひとつ *Cdc42* は、糸状仮足の形成に関与することが知られている。そこで、CVP 形成過程における内皮細胞の糸状仮足形成に *Cdc42* が関与するか検討するため、CVP 形成過程の内皮細胞における *Cdc42* 活性を観察した。その結果、内皮細胞の先端に形成された糸状仮足で *Cdc42* が活性化していることが分かった。また、モルフォリノオリゴ (MO) を用いた *Cdc42* 発現抑制や内皮細胞における *Cdc42* 阻害タンパク質 ACK42 の発現により、内皮細胞の糸状仮足、CVP 形成が阻害された。以上の結果から、*Cdc42* が CVP 形成における内皮細胞の糸状仮足形成を制御していることが示された。また、*Bmp* により *Cdc42* の活性化に *Cdc42* グアニンヌクレオチド交換因子 *Arhgef9b* が関与することを明らかにした。

次に *Cdc42* の下流で糸状仮足の形成を制御するアクチン調節タンパク質の同定を試みた。直線状のアクチン繊維の形成に関わるフォルミンファミリータンパク質のひとつ Formin-like 3 (*Fmnl3*) がゼブラフィッシュ血管に特異的に発現していること、また MO による *Fmnl3* の発現抑制が内皮細胞の糸状仮足、CVP 形成を阻害することが分かった。さらに、*In vitro* 系を用いた解析から、*Fmnl3* は N 末端領域と C 末端領域の分子内相互作用により、不活性化状態に維持されているが、*Cdc42* が活性化し *Fmnl3* の N 末端領域に結合すると、この分子内相互作用が解除され、アクチン重合が誘導されることが分かった。これらの知見より、*Cdc42* による *Fmnl3* の活性化が CVP 形成過程の内皮細胞の糸状仮足形成、血管新生を制御していることが示された。

以上の結果から、ゼブラフィッシュの CVP 形成過程において、*Bmp* が *Arhgef9b* を介して *Cdc42* を活性化すること、さらに活性化した *Cdc42* が *Fmnl3* を介して糸状仮足の形成を惹起することで内皮細胞の遊走を亢進し、血管新生を誘導することが明らかになった (図 1)。

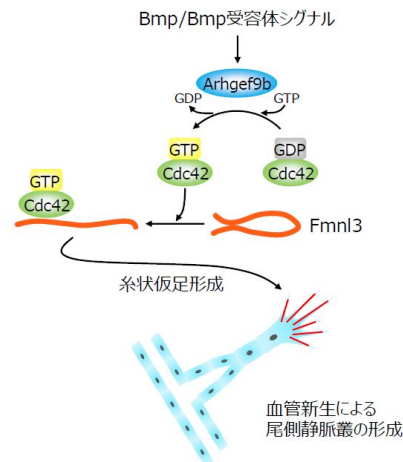


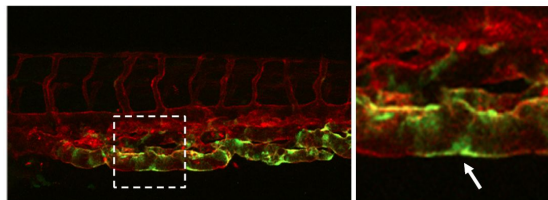
図1 尾側静脈叢の血管新生において内皮細胞の糸状仮足形成を制御するシグナル伝達系

(2) 血管形成における核転写調節因子 β -catenin の役割 (本研究成果は、2015 年 Development 誌に報告)

Wnt シグナルの下流で機能する β -catenin は、DNA 結合型核転写因子である T-cell factor (Tcf) に結合し、細胞の分化、増殖、生存に関わる遺伝子の発現を誘導することで、発生や組織ホメオスタシス、癌化など様々な生命現象を制御する。また、 β -catenin は、核転写調節因子としての機能に加え、カドヘリンに結合することで細胞間接着の制御にも関与する。血管内皮細胞特異的 β -catenin 欠損マウスは胎生致死となることから、血管形成には β -catenin が必須である。しかし、 β -catenin による遺伝子発現制御と細胞間接着制御が、それぞれ血管形成にどのように寄与しているかは不明である。そこで、我々は血管形成における β -catenin 依存的な遺伝子発現の役割を解明するため、内皮細胞における β -catenin の転写活性を可視化する Tg ゼブラフィッシュを樹立、解析した (EC- β cat レポーター)。胎生期の血管形成において、頭部血管、心内膜、総主静脈、尾側静脈 (caudal vein、以下 CV と略す) で β -catenin の転写活性が亢進していることが分かった (図 2)。

そこで我々は、CV 形成における β -catenin の役割について解析した。内皮細胞で特異的に Tcf のドミナントネガティブ体を発現させ β -catenin/Tcf 依存的な遺伝子発現を抑制すると、CV 形成過程の内皮細胞のアポトーシスが誘導され、CV 形成が阻害された。また、Bmp のアンタゴニスト Noggin の発現により CV における β -catenin 転写活性は抑制され、Bmp の過剰発現によって形成された異所性の静脈血管では β -catenin 転写活性の亢進が見られた。以上の結果から、Bmp による β -catenin 依存的な転写が、CV 形成過程の内皮細胞の生存を制御していることが示された。

Bmp が β -catenin を活性化するメカニズム、さらに CV 形成に関わる β -catenin 標的遺伝子を同定するため、EC- β cat レポーターフィッシュの尾側部位から β -catenin 転写活性の高い内皮細胞と低い内皮細胞をセルソーティングにより単離し、RNA-seq 解析を行った。その結果、 β -catenin 活性の亢進した内皮細胞では、 β -catenin および Bmp シグナルの標的遺伝子、さらには静脈内皮特異的な遺伝子の発現が亢進していた。また、興味深いことに静脈奇形を呈する Klippel-Trenaunay Syndrome (KTS) の原因遺伝子である angiogenic factor with G patch and FHA domains



緑: β -catenin の転写活性、赤: 血管内皮細胞

図2 血管内皮細胞における β -catenin 転写活性の可視化。尾側静脈 (矢印) で β -catenin 転写活性が亢進している。

1 (aggfl) の発現が、 β -catenin 転写活性の高い内皮細胞で亢進していた。ヒト大腸癌において AGGF1 は、クロマチンリモデリング因子として β -catenin の転写活性を正に制御することが報告されている。そこで、Bmp による β -catenin の活性化に Aggf1 が関与するか検討した結果、CV には aggf1 が発現しており、その発現は Noggin の過剰発現で抑制されること、さらに MO による aggf1 の発現抑制によって CV の β -catenin 活性が低下し、CV 形成が阻害された。異常の結果から、Bmp は Aggf1 の発現誘導を介して β -catenin を活性化し、CV 形成を制御していることが示された。

β -catenin 転写活性の高い内皮細胞では静脈内皮遺伝子の発現が亢進していたが、中でも静脈内皮細胞の分化に関わる核内受容体 Nuclear receptor subfamily 2, group F, member 2 (Nr2f2, Coup-TFII) の発現が顕著に高かった。そこで、 β -catenin による CV 形成における Nr2f2 の役割を検討した。その結果、CV における Nr2f2 の発現は、Bmp-Aggf1- β -catenin シグナルによって制御されていること、さらに Nr2f2 の発現抑制は、内皮細胞の静脈分化を抑え CV の形成を阻害することが分かった。以上の知見より、Nr2f2 は β -catenin の標的遺伝子であり、CV における内皮細胞の静脈分化を制御していることが示された。

以上の結果より、CV 形成には、Bmp による Aggf1 発現を介した β -catenin の活性化が重要であり、 β -catenin は Nr2f2 の発現を介して静脈内皮細胞の分化を誘導するとともに、静脈内皮細胞の生存を支えることで CV 形成を制御していることが明らかになった。

(3) 血管形成における内皮細胞増殖の役割とその制御機構 (本研究成果は、2014 年 Developmental Biology 誌に報告)

血管形成における内皮細胞増殖の役割とその制御機構を解析するため、内皮細胞の細胞周期を可視化できる EC-Fucci ゼブラフィッシュを樹立し、解析した。

節間血管は、背側大動脈から内皮細胞が出芽し、背側に向かって遊走することで、血管新生により形成される。そこで、節間血管形成における内皮細胞の細胞周期を解析した。節間血管形成において、細胞周期の進行した S/G2/M 期の内皮細胞が背側大動脈から出芽すること、さらにそれら細胞が背側に遊走する過程で細胞分裂を起こすことが分かった。そこで、節間血管形成における内皮細胞増殖の重要性を知るために DNA 複製阻害剤 (ヒドロキシウレア/アフィジコリン) により細胞周期を停止させ、細胞増殖を抑制したときの効果を検討した。その結果、内皮細胞増殖を阻害すると、背側大動脈や節間血管における内皮細胞数は減少し、節間血管の管腔形成が阻害されたが、予想に反して節間血管の基本骨格構造は形成された。このことから、節間血管を形成する内皮細胞の一部は、細胞

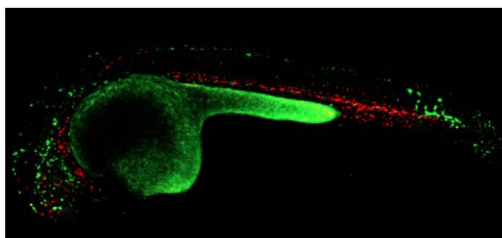


図3 血管内皮細胞の細胞周期の可視化。

増殖により供給されるが、内皮細胞増殖が起らない状況でも、不足分の内皮細胞は背側大動脈から供給されることが示された。即ち、内皮細胞増殖は、機能的な節間血管の形成には必要であるが、内皮細胞の遊走や節間血管の基本骨格の構築には必要ないことが示唆された。

また、我々は尾側血管の形成における内皮細胞増殖の役割について解析を行い、尾側静脈の形成には形成初期に見られるアンジオプラストの発生と増殖、および後期の血管内皮細胞の増殖と遊走が重要であることが明らかにした。

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 11 件)

*研究代表者が Corresponding author

**研究代表者が Co-corresponding author

すべて査読有

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: 109-122 (2015). doi: 10.1016/j.devcel.2014.11.024.

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: 497-509 (2015). doi: 10.1242/dev.115576.

Mikelis C.M., Simaan M., Ando K., Fukuhara S., Sakurai A., Amorphimoltham 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). doi: 10.1038/ncomms7725

Fukuhara S., 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). doi: 10.1016/j.ydbio.2014.06.015.

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). doi: 10.1016/j.devcel.2014.08.014.

Ando K., **Fukuhara S., 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). doi: 10.1083/jcb.201301115.

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 Vegfc/Vegfr3 signal in zebrafish. **Development** 140: 4081-4090 (2013). doi: 10.1242/dev.091702.

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., Mochizuki N. The sphingosine-1-phosphate transporter Spns2 expressed on endothelial cells regulates lymphocyte trafficking in mice. **J. Clin. Invest. 122: 1416-1426 (2012). doi: 10.1172/JCI60746.

Minami M., Koyama T., Wakayama Y., *Fukuhara S., Mochizuki N. EphrinA/EphA signal facilitates insulin-like growth factor-I-induced myogenic differentiation through suppression of the Ras/extracellular signal-regulated kinase 1/2 cascade in myoblast cell lines. **Mol. Biol. Cell** 22: 3508-3519 (2011). doi: 10.1091/mbc.E11-03-0183.

Zhang J., **Fukuhara S., Sako K., Takenouchi T., Kitani H., Kume T., Koh G.Y., 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: 8055-8066 (2011). doi: 10.1074/jbc.M110.192641.

Noda K., Zhang J., **Fukuhara S., Kunitomo S., Yoshimura M., 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: 584-596 (2010). doi: 10.1091/mbc.E09-07-0580.

[学会発表](計 15 件)

Fukuhara S. “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. Kobe. March 21, 2015.

Fukuhara S., Mochizuki N. “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. 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、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、神戸、平成 25 年 12 月 3 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、大阪、平成 25 年 9 月 26 日

Fukuhara S. “Fluorescence-based Bio-imaging of Vascular Development using Transgenic Zebrafish” The 11th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology. 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、大阪、平成 25 年 5 月 20 日

Fukuhara S. “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. Tainan, Taiwan. May 17, 2013.

福原茂朋、演題名「スフィンゴシン-1-リン酸を介した血管内皮細胞による免疫系の制御」第 42 回日本心脈管作動物質学会、奈良、平成 25 年 2 月 9 日

Fukuhara S., Mochizuki N. “In vivo imaging of signal transduction pathways involved in angiogenesis” The 10th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology & The 20th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization. Tokushima, Japan. December 5, 2012.

福原茂朋、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析」第 22 回日本数理生物学会、岡山、平成 24 年 9 月 12 日

Fukuhara S. “Visualization of endothelial

cell dynamics during vascular network formation by in vivo bioimaging” Cell Signaling Network 2011. Merida, Mexico. October 26, 2011.

福原茂朋、望月直樹、演題名「生体蛍光イメージングによる血管ネットワーク形成機構の解析」第 84 回日本生化学、京都、平成 23 年 9 月 24 日

Fukuhara S., Ando K., Noda K., Zhang J., Mochizuki N. “Signaling pathways regulating endothelial barrier functions” The 8th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology & The 18th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization. Osaka, Japan. December 3, 2010.

福原茂朋、演題名「血管内皮細胞間接着を制御するシグナル伝達機構」第 130 回日本薬学会、岡山、平成 22 年 3 月 28 日

〔図書〕(計 7 件)

Fukuhara S., Mochizuki N. Signaling pathways regulating endothelial cell-cell junctions as a barrier to tumor metastasis. In “Tight junctions in cancer metastasis”, Springer, 275-289 (2013).

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.

福原茂朋、望月直樹. 血管内皮細胞に発現するスフィンゴシン 1-リン酸輸送体 Spns2 によるリンパ球の血管内移動の制御機構. 生化学, 日本生化学会, 85(4): 269-272, 2013.

福原茂朋。「細胞小器官と細胞骨格」 「PECAM-1」「カドヘリン」. 血管生物学辞典, 朝倉書店, 49-50; 73-74; 75-77, 2011. 血管医学, メディカルビュー社, 12(2): 81-85, 2011.

福原茂朋、望月直樹. 血管内皮細胞間接着を制御するシグナル伝達機構. 薬学雑誌, 日本薬学会, 130(11): 1413-1420, 2010.

福原茂朋、望月直樹. アンジオポエチン-1 による血管安定化メカニズム. 日本薬理学雑誌 くすりとからだ, 日本薬理学会, 136(1): 26-30, 2010.

福原茂朋、望月直樹. 血管新生・恒常性の維持. 生化学, 日本生化学会, 82(4): 290-301, 2010.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福原 茂朋 (FUKUHARA, Shigetomo)

独立行政法人国立循環器病研究センター
研究所・細胞生物学部・室長

研究者番号：70332880