

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02536

研究課題名(和文)細胞起源の多様性に基づく心臓形成機構の解明と再生デザインの探究

研究課題名(英文) Exploring the mechanism of cardiac development and regeneration based on diverse cellular origins

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) 31,900,000円

研究成果の概要(和文)：心臓形成に寄与する新たな細胞起源として前耳胞神経堤と原羊膜壁側中胚葉を同定し、各細胞群における表現型の多様性を単一細胞トランスクリプトーム解析で明らかにするとともに、それぞれの分化あるいは遊走を制御すると考えられるシグナルを明らかにした。また、冠動脈形成に関しては、その入口部の起源となる細胞群とリンパ管形成の新たな連携とそこに関わる分子シグナルを明らかにするとともに、虚血による心筋傷害過程にその知見を敷衍することにより、新しい心筋梗塞治療の標的となる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We identified the preotic neural crest and amniogenic somatopleural mesoderm as novel origins of cardiovascular components, found phenotypic diversity within each lineage by single-cell transcriptome analysis, and revealed signals that possibly regulate their differentiation and migration. In coronary artery development, we found the involvement of coordination between cells giving rise to the coronary ostia and forming lymphatic vessels. The signaling molecules mediating their interaction are also involved in post-ischemic cardiac injury, which indicates their potential as a novel therapeutic target in myocardial infarction.

研究分野：医歯薬学

キーワード：分子心臓学 発生・分化 循環器

1. 研究開始当初の背景

(1) 心臓大血管の形成領域とその拡張

心臓の起源は、これまで胚の頭側に生じる心臓半月と呼ばれる中胚葉由来の領域とされてきたが、約10年前に鰓弓に由来する二次心臓予定領域が心流出路や右室、両心房の起源として同定されて以来、複数の領域に由来する細胞が集まって心臓原基を形成し、それらの相互作用を経て精緻な器官構造が形成されていくことが明らかになった。また、大血管も二次心臓予定領域を含む中胚葉と外胚葉に由来する心臓神経堤細胞など領域毎に異なる起源をもち、冠血管や一部の心筋は心流入路近くに形成される心外膜前駆組織に由来することが明らかにされた。このように、心臓大血管は、従来考えられていた以上に多様な細胞集団が周辺組織から集まり、全体として合目的な統合性をもった器官として形成されると考えられている。これらの過程で細胞間シグナルがどのように働き、多彩な細胞分化の遺伝子プログラムを起動させるのかが現在極めて注目されている。

(2) Evo-Devo 研究からみた心臓発生

心臓予定領域から心臓半月 原始心筒 ループ形成 四腔形成と進む個体発生における心臓形成過程は、脊索動物においてホヤにおける一心室構造から、魚類の一心房一心室、羊膜類における二心房二心室構造へと合目的に複雑化していく進化のプロセスに符合しているように見える。心臓進化の連続性は、遺伝子プログラムの系統発生的解析からも明らかにされてきた。さらに、心臓形成に関与する細胞の進化についても、例えば脊椎動物に最も近い無脊椎動物のホヤにおける神経堤細胞様の細胞群、ゼブラフィッシュにおける二次心臓領域などが同定され、進化の過程でこれらの細胞のゲノムプログラムにどのような革新が起こることで心臓形成に寄与するに至ったかなど、心臓形成について系統発生と個体発生の異なる時間スケールの観点から複眼的に理解する基盤が出来つつある。

(3) 申請者の研究背景

申請者はこれまで、エンドセリン-1 (Endothelin-1; ET-1) の発見 (Yanagisawa M, Kurihara H, et al., Nature 332:415, 1988) 以後、マウス発生工学により ET-1 / ET-A 受容体 (ETAR) シグナル経路が神経堤細胞による鰓弓・心大血管の形成に重要な因子であることを明らかにし (Kurihara Y et al., Nature 368:703, 1994; JCI 96:293, 1995)、ホメオボックス遺伝子 Dlx5/6 の誘導を介して上顎・下顎領域決定の分子スイッチとして機能すること (Sato T et al., Development 135:755, 2008; PNAS 105:18805, 2008)、大血管形成には Dlx5/6 非依存性経路を介して関与していること (Kim S-K et al., Mech Dev 130:553, 2013) を明らかにしてきた。さ

らに、ET-1 / ETAR 欠損マウスにおけるマーカー遺伝子発現や冠動脈異常の表現型解析から、ETAR 発現中胚葉細胞群が一次心臓領域流入路に特異的な心臓起源領域を形成すること (Asai R et al., Development 137:3823, 2010)、心臓神経堤細胞よりも頭側にあり、頭部骨格の形成に中心的役割を果たす頭部神経堤細胞が心臓内にも流入し、一部は冠動脈近位部の平滑筋細胞に分化することを見出した (Arima Y et al., Nature Commun. 3:1267, 2012)。頭部神経堤細胞は頭部骨格において骨芽細胞や軟骨芽細胞に分化する点で、心臓神経堤細胞とはその細胞運命が大きく異なっている。こうしたポテンシャルをもつ細胞系譜が冠動脈近位部の平滑筋を構成することは、同部位が動脈硬化病変、とくに石灰化の好発部位であることと符合し、その病態形成にこの細胞群が関与している可能性が考えられる。また、神経堤細胞が本来もつ幹細胞としての性質を考えると、これらの細胞が未分化のまま保持され、組織修復時などに何らかの役割を果たしている可能性が考えられる。さらに申請者は、鳥類胚において主に羊膜形成に寄与する明域壁側葉の一部の中胚葉が胚内に遊走し、心血管の構成細胞に分化する可能性を見出した。これらの研究結果から、進化の過程で獲得あるいは役割を進化させてきた細胞が、心臓の合目的な進化にどのように寄与してきたかを探究することは、生物学的に新しい概念を生み出すとともに臨床医学においても臓器再生のデザインに新たな視点を与えることが出来ると考え、本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、我々がこれまで同定した心臓形成に寄与する新たな細胞系譜を中心に、心臓における起源細胞の多能性と多様性、時空間的な分布パターン、細胞運命を明らかにする。これらの結果とこれまで確立してきた鳥類キメラ移植技術や細胞動態イメージングなどを基盤として、細胞系譜間相互作用解析のための *in vitro* 再構成実験、*in ovo* 移植実験を確立する。これにより、脊索動物から脊椎動物、羊膜類と進化する過程で獲得されたと考えられるこれらの多能性細胞が他の細胞群とどのようなシグナルを介してどのように相互作用し、心臓形態や構成組織の形成にどのように寄与しているのかを明らかにする。さらにこれらの発生的知見を基盤として、心臓の病態モデルを用いて治療戦略への応用の可能性を探究する。

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、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：鶏、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。

(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) 蛍光色素標識

Hamburger and Hamilton stage (HH) 9~12 の鶏胚明域に対し、マイクロピペットを用いて CM-DiI (赤色)、CFDA/DiO 混合物(緑色)の脂溶性蛍光色素により標識した。その後、経時的観察による細胞動態の追跡、分布パターンの解析、単離細胞のトランスクリプトーム解析などを行った。

(5) 異種間キメラ胚移植

ウズラ胚の神経堤組織あるいは原羊膜組織(明域壁側葉部分)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。

(6) 組織培養

8~12 体節期のウズラ胚から原羊膜組織(明域の壁側葉部分)を切除し、コラーゲンでコートした培養皿で培養した。咽頭弓組織との共培養では、鶏胚由来の咽頭弓を用いることにより、ウズラ特異的抗体による細胞由来の判別を可能にした。

(7) レチノイン酸投与実験

妊娠成立後 8.5~10.5 の野生型および Wnt1-Cre; R26R-lacZ マウス母体に対して体重 1 kg あたり 70 mg の all-trans レチノイン酸(Retinoic acid; RA)を経口投与した。対照群には溶媒のコーンオイルのみを投与した。

(8) 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。

(9) トランスクリプトーム解析

Wnt1-Cre;R26R-eYFP マウス心臓における eYFP 陽性細胞、蛍光標識したウズラ原羊膜組織を移植したキメラ胚組織におけるウズ

ラ由来細胞を、それぞれ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 システムによって逆転写と増幅を行い、PCR または HiSeq-2000 による RNA-seq によって得られた単一細胞レベルの遺伝子発現プロファイルをクラスター分析、主成分分析、t-SNE などの手法により解析を行った。

4. 研究成果

(1) 心臓内に遊走する神経堤細胞

神経堤細胞を特異的に標識する Wnt1-Cre; R26R-lacZ マウスとウズラ ニフトリキメラ移植胚の解析により、マウス頭部(前耳胞)神経堤細胞由来の細胞群が冠動脈近位部の平滑筋に加えて大動脈弁・肺動脈弁を形成する間葉系細胞などに分化すること、弁にける分布パターンは心臓(後耳胞)神経堤細胞と異なり、領域特異性を示すことが明らかになった。

これまでの研究で我々は、この前耳胞神経堤細胞の冠動脈形成への寄与が ET シグナルに依存することを示してきたが、この細胞群の遊走や分化に関わる制御機構をさらに明らかにするため、種々の発生段階で心臓形成に影響を及ぼす RA に注目し、その神経堤に対する影響を解析した。その結果、発生初期の RA 投与により、ET シグナル欠損マウスと同様の冠動脈異常が出現し、前耳胞領域に相当する神経堤細胞の分布異常を伴うことが明らかになった。詳細な解析の結果から、本来胎生 9.5 日前後に咽頭弓動脈に沿って遊走する神経堤由来細胞が RA 投与により異所性の集積をきたすため遊走の遅延が起こり、結果として冠動脈の形成異常を引き起こすものと推察された。以上から、前耳胞神経堤細胞の心臓への遊走・分化には ET シグナルとともにレチノイン酸シグナルが関与している可能性が考えられた。

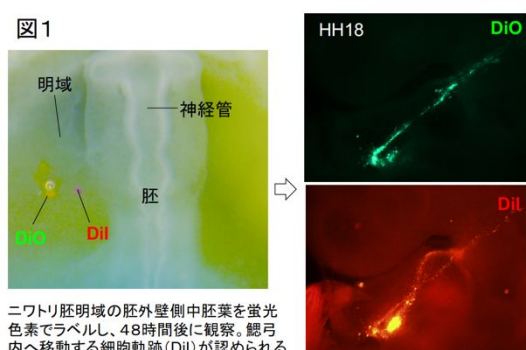
心臓内に遊走する神経堤細胞の表現型に関しては、一部の細胞が冠動脈や大血管起始部の平滑筋細胞に分化すること、半月弁を構成する間葉細胞に分化すること以外、あまりよく分かっていない。弁の構成細胞についてもその表現型の特性や中胚葉由来細胞との相違についてはほとんど不明である。また、神経堤心臓幹細胞の一部が神経堤由来であることが報告されているが、分化系譜の中での位置づけやその分化ポテンシャルについても明らかではない。そこで我々は Wnt1-Cre;R26R-eYFP マウスを用いて、胎生期の心臓における神経堤細胞を FACS によって単離し、最初に心臓発生に関係する遺伝子群の発現プロファイルをシングルセルレベルで PCR を用いて解析した。その結果、平滑筋マーカーを高発現している細胞集団と幹細胞もしくは前駆細胞様の幼若型細胞集団が存在することが明らかとなった。さらに、異なる発生段階の心臓内神経堤細胞について HiSeq-2000 による RNA-seq を行った

ところ、同様の細胞集団の他、主成分分析や t-SNE により特徴的な遺伝子発現プロファイルを示すクラスターに分かれ、表現型を特徴付ける遺伝子については、免疫染色などによって心臓内の神経堤細胞の多様な亜集団の分布や弁形成、血管形成との関係を示す知見が得られた。

(2) 原羊膜壁側中胚葉

HH9~12 のニワトリ胚において羊膜の原基となる明域の胚に近い領域を中心に蛍光標識を行った。その結果、標識された胚外壁側葉の中胚葉由来細胞（以下、原羊膜細胞）は胚に対して遠心性に移動して羊膜を形成する細胞群と、咽頭弓の先端領域を通して胚内に流入する細胞群の2つの流れに分かれることが明らかになった（図1）。

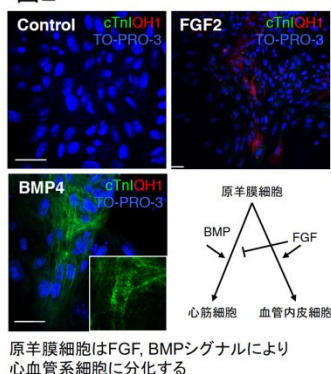
図1



ニワトリ胚明域の胚外壁側中胚葉を蛍光色素でラベルし、48時間後に観察。咽頭弓内へ移動する細胞軌跡 (Dil) が認められる。

胚内に流入した原羊膜細胞は咽頭弓・心流出路に遊走し、それぞれの領域で血管内皮細胞、心筋細胞への分化が認められた。さらに、原羊膜細胞が胚内に流入する時期の咽頭弓領域では BMP, FGF が発現していることが in situ ハイブリダイゼーションにより示され、原羊膜細胞が FGF, BMP シグナルにより心血管系細胞に分化すること、原羊膜細胞と咽頭弓組織との共培養により血管内皮細胞、心筋細胞への分化が誘導され、それぞれ FGF, BMP シグナルのアンタゴニストで阻害されることから、胚内に流入した原羊膜細胞がこれらの因子を介して咽頭弓領域の細胞からの作用を受け、心血管系細胞への分化が誘導されると考えられた（図2）。

図2



原羊膜細胞はFGF, BMPシグナルにより心血管系細胞に分化する

これまで心臓や血管の形成に関与する中胚葉領域は臓側葉中胚葉と沿軸中胚葉と考えられてきたが、体壁や羊膜の起源となる壁側葉中胚葉からも鰓弓や心臓内に細胞が流入し、血管内皮細胞や心筋細胞などに分化することが示された。この分化の確証を得るため、

ウズラ胚から原羊膜組織を取り出し、ニワトリ胚への同所キメラ移植を行った後、ニワトリ胚に流入したウズラ移植片由来細胞を単離し、単一細胞レベルの RNA-seq を用いて遺伝子発現プロファイルを解析した。その結果、血管内皮細胞および心筋細胞のマーカーとなるウズラ由来の遺伝子群を発現する細胞の存在が証明された。一方、これらの細胞以外の表現型を示す細胞も多く存在し、現在その細胞系譜についてさらに解析を進めている。

(3) 大動脈起始部の胎生期毛細管網と冠動脈形成

胎生期心流出路に形成される毛細管網が血管とリンパ管形成の共通の母体となり、セマフォリンのアイソフォームとその受容体プレキシシンによる異なるシグナル経路がその分化に関与すること、この毛細管網が二次心臓領域に起源を有すること、リンパ管形成が冠動脈入口部のリモデリングに関与することによって正常な2本の冠動脈が形成されることなどを明らかにし、現在論文投稿中である。さらに、セマフォリン-プレキシシンシグナルが心筋虚血領域でのリンパ管形成の制御因子として働くことを明らかにするとともに、そのシグナル介入によって梗塞後の線維化や心機能低下を有意に軽減することをマウス実験モデルを用いて証明し、このシグナル経路が心筋梗塞治療の新たな標的となる可能性を示した。

(4) 心臓形成に寄与する細胞起源の多様性

本研究により、前耳胞神経堤細胞と原羊膜壁側中胚葉という2つの新しい細胞起源とともに、それぞれの分化あるいは遊走を制御するシグナルを明らかにした。また、冠動脈形成に関しては、その入口部の起源となる細胞群とリンパ管形成の新たな連携とそこに関わる分子シグナルを明らかにするとともに、虚血による心筋傷害過程にその知見を敷衍することにより、新しい心筋梗塞治療の標的を示すことが出来た。

本研究により、神経堤細胞や原羊膜細胞から派生する細胞表現型の多様性がさらに明らかになり、新たに心臓発生におけるリンパ管関与の新たな側面が明らかになるなど、新たな発展が生まれつつある。今後はこれらの細胞群の全体像とともに多細胞群間の相互作用がそれぞれの組織形成にどう働いているかを解き明かすことが大きな課題である。

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21件)

全て査読有

- Hayashi T, Tokihiro T, Kurihara H, Nomura F, Yasuda K. Integrate and fire

- model with refractory period for synchronization of two cardiomyocytes. *J Theor Biol.* 2018 Jan 21;437:141-148. doi: 10.1016/j.jtbi.2017.10.008.
2. Asai R, Haneda Y, Seya D, Arima Y, Fukuda K, Kurihara Y, Miyagawa-Tomita S, Kurihara H. Amniogenic somatopleure: a novel origin of multiple cell lineages contributing to the cardiovascular system. *Sci Rep.* 2017 Aug 21;7(1):8955. doi: 10.1038/s41598-017-08305-2.
 3. Hayashi T, Tokihiro T, Kurihara H, Yasuda K. Community effect of cardiomyocytes in beating rhythms is determined by stable cells. *Sci Rep.* 2017 Nov 13;7(1):15450. doi: 10.1038/s41598-017-15727-5.
 4. Isono W, Wada-Hiraike O, Kawamura Y, Fujii T, Osuga Y, Kurihara H. Administration of oral contraceptives could alleviate age-related fertility decline possibly by preventing ovarian damage in a mouse model. *Reprod Sci.* 2017 Jan 1:1933719117746758. doi: 10.1177/1933719117746758.
 5. Furutera T, Takechi M, Kitazawa T, Takei J, Yamada T, Vu Hoang T, Rijli FM, Kurihara H, Kuratani S, Iseki S. Differing contributions of the first and second pharyngeal arches to tympanic membrane formation in the mouse and chick. *Development.* 2017 Sep 15;144(18):3315-3324. doi: 10.1242/dev.149765.
 6. Shinohara K, Watabe AM, Nagase M, Okutsu Y, Takahashi Y, Kurihara H, Kato F. Essential role of endogenous calcitonin gene-related peptide in pain-associated plasticity in the central amygdala. *Eur J Neurosci.* 2017 Sep;46(6):2149-2160. doi: 10.1111/ejn.13662.
 7. Matsuya K, Yura F, Mada J, Kurihara H, Tokihiro T. A discrete mathematical model for angiogenesis. *SIAM J. Appl. Math.* 2016, 76(6):2243-2259. doi: 10.1137/15M1038773.
 8. Hanaoka Y, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Ishii M, Nagase T, Kurihara H, Akishita M, Ouchi Y. In vitro and in vivo anticancer activity of human -defensin-3 and its mouse homolog. *Anticancer Res.* 2016 Nov;36(11):5999-6004. doi: 10.21873/anticancer.11188.
 9. Miyazaki T, Tonami K, Hata S, Aiuchi T, Ohnishi K, Lei XF, Kim-Kaneyama JR, Takeya M, Itabe H, Sorimachi H, Kurihara H, Miyazaki A. Calpain-6 confers atherogenicity to macrophages by dysregulating pre-mRNA splicing. *J Clin Invest.* 2016 Sep 1;126(9):3417-32. doi: 10.1172/JCI85880.
 10. Miyagawa-Tomita S, Arima Y, Kurihara H. The "cardiac neural crest" concept revisited. In: *Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease* (eds. Nakanishi T, Markwald RR, Baldwin HS, Keller BB, Srivastava D, Yamagishi H. Springer Japan) 2016, pp. 227-232, 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/HBK500299/>
 11. Asai R, Arima Y, Seya D, Kim KS, Kawamura Y, Kurihara Y, Miyagawa-Tomita S, Kurihara H. Endothelin receptor type A-expressing cell population in the inflow tract contributes to chamber formation. In: *Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease* (eds. Nakanishi T, Markwald RR, Baldwin HS, Keller BB, Srivastava D, Yamagishi H. Springer Japan) pp. 289-290, 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500248/>
 12. Nishio M, Sugimachi K, Goto H, Wang J, Morikawa T, Miyachi Y, Takano Y, Hikasa H, Itoh T, Suzuki SO, Kurihara H, Aishima S, Leask A, Sasaki T, Nakano T, Nishina H, Nishikawa Y, Sekido Y, Nakao K, Shin-Ya K, Mimori K, Suzuki A. Dysregulated YAP1/TAZ and TGF-signaling mediate hepatocarcinogenesis in Mob1a/1b-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Jan 5;113(1):E71-80. doi: 10.1073/pnas.1517188113.
 13. Takechi M, Kitazawa T, Hirasawa T, Hirai T, Iseki S, Kurihara H, Kuratani S. Developmental mechanisms of the tympanic membrane in mammals and non-mammalian amniotes. *Congenit Anom (Kyoto).* 2016 Jan;56(1):12-7.

doi: 10.1111/cga.12132.

14. Maeda K, Asai R, Maruyama K, Kurihara Y, Nakanishi T, Kurihara H, Miyagawa-Tomita S. Postotic and preotic cranial neural crest cells differently contribute to thyroid development. *Dev Biol.* 2016 Jan 1;409(1):72-83.
doi: 10.1016/j.ydbio.2015.10.026.
15. Sugihara K, Nishiyama K, Fukuhara S, Uemura A, Arima S, Kobayashi R, Köhn-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 Rep.* 2015 Dec 1;13(9):1814-27.
doi: 10.1016/j.celrep.2015.10.051.
16. Laumonnerie C, Bechara A, Vilain N, Kurihara Y, Kurihara H, Rijli FM. Facial whisker pattern is not sufficient to instruct a whisker-related topographic map in the mouse somatosensory brainstem. *Development.* 2015 Nov 1;142(21):3704-12.
doi: 10.1242/dev.128736.
17. Hidaka T, Shimada A, Nakata Y, Kodama H, Kurihara H, Tokihiro T, Ihara S. Simple model of pH-induced protein denaturation. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2015 Jul;92(1):012709.
doi: 10.1103/PhysRevE.92.012709.
18. Kitazawa T, Fujisawa K, Narboux-Nême N, Arima Y, Kawamura Y, Inoue T, Wada Y, Kohro T, Aburatani H, Kodama T, Kim KS, Sato T, Uchijima Y, Maeda K, Miyagawa-Tomita S, Minoux M, Rijli FM, Levi G, Kurihara Y, Kurihara H. Distinct effects of Hoxa2 overexpression in cranial neural crest populations reveal that the mammalian hyomandibular-ceratothyal boundary maps within the styloid process. *Dev Biol.* 2015 Jun 15;402(2):162-74.
doi: 10.1016/j.ydbio.2015.04.007.
19. Kitazawa T, Takechi M, Hirasawa T, Adachi N, Narboux-Nême N, Kume H, Maeda K, Hirai T, Miyagawa-Tomita S, Kurihara Y, Hitomi J, Levi G, Kuratani S, Kurihara H. Developmental genetic

bases behind the independent origin of the tympanic membrane in mammals and diapsids. *Nat Commun.* 2015 Apr 22;6:6853.

doi: 10.1038/ncomms7853.

20. Gordon CT, Weaver KN, Zechi-Ceide RM, Madsen EC, Tavares AL, Oufadem M, Kurihara Y, Adameyko I, Picard A, Breton S, Pierrot S, Biosse-Duplan M, Voisin N, Masson C, Bole-Feysot C, Nitschké P, Delrue MA, Lacombe D, Guion-Almeida ML, Moura PP, Garib DG, Munnich A, Ernfors P, Hufnagel RB, Hopkin RJ, Kurihara H, Saal HM, Weaver DD, Katsanis N, Lyonnet S, Golzio C, Clouthier DE, Amiel J. Mutations in the endothelin receptor type A cause mandibulofacial dysostosis with alopecia. *Am J Hum Genet.* 2015 Apr 2;96(4):519-31.
doi: 10.1016/j.ajhg.2015.01.015.

〔学会発表〕(計 39 件)

1. Kazuaki Maruyama, Sachiko Miyagawa-Tomita, Yuichiro Arima, Kazuaki Naemura, Yasunobu Uchijima, Akiyoshi Uemura, Yutaka Yoshida, Fanny Mann, Yukiko Kurihara, Hiroki Kurihara. Semaphorin3E-PlaxinD1 signaling is important for coronary artery formation. Weinstein cardiovascular development and regeneration conference 2017 2017/5/4 Columbus, OH.USA.

〔その他〕

ホームページ等

<http://bio.m.u-tokyo.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栗原 裕基 (KURIHARA, Hiroki)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 20221947

(2) 研究分担者

富田 幸子 (TOMITA, Sachiko)

マサチューセッツ大学・動物看護学部・教授

研究者番号: 40231451

(3) 連携研究者

和田 洋一郎 (WADA, Yoichiro)

東京大学・アイト・P 総合センター・教授

研究者番号: 10322033

栗原 由紀子 (KURIHARA Yukiko)

東京大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号: 80345040

内島 泰信 (UCHIJIMA Yasunobu)

東京大学・大学院医学系研究科・助手

研究者番号: 90272426