

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02787

研究課題名(和文) 心血管形成・ヒト血管疾患に關与するシグナル伝達系の下流遺伝子群の意義

研究課題名(英文) Significance of cellular signaling pathways in cardiovascular development and disease

研究代表者

中川 修 (NAKAGWA, Osamu)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長

研究者番号：40283593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：心血管発生・形態形成を制御する細胞シグナル伝達機構の異常は先天性心疾患・遺伝性血管病の原因となり、成体の病的血管新生においても重要である。本研究では、ヒト疾患に重要なNotchおよびALK1シグナル伝達系の下流ターゲット因子であるHey転写因子ファミリー・Tmem100膜タンパク質・Sgk1リン酸化酵素などに注目し、それらの心血管特異的発現を規定するエンハンサー制御領域を特定して発現制御に働く転写調節因子群を同定した。さらに、これら因子が心血管発生に働く細胞群や臓器内領域特異性についても新たな知見を得た。本研究はヒト疾患の病因・病態生理の解明と治療法開発の基盤となると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Notchシグナル伝達系で働く遺伝子の変異は脳小血管病CADASILやAlagille症候群の原因となり、ALK1シグナル伝達系で働く遺伝子の変異は遺伝性出血性毛細血管拡張症(HHT、オスラー病)の原因、肺動脈性肺高血圧症の素因として重要である。それらの細胞シグナル伝達系の下流において発現制御を受けて細胞機能調節に働く因子について研究を行うことは、先天性心血管疾患・難治性血管病の病因および病態生理の解明のみならず、遺伝子変異によって生ずる細胞シグナル伝達異常を正常化する新しい治療ストラテジー開発の基盤となると期待される。

研究成果の概要(英文)：Cardiovascular development and morphogenesis are controlled by a variety of cellular signaling pathways, and their defects cause congenital or hereditary cardiovascular diseases. In this research project, we focused on the genes that functioned as downstream targets of Notch and ALK1 signaling pathways and identified their gene regulatory regions, which were called enhancers. We found that these enhancer regions were bound by different transcription factors, which were important for the cardiovascular expression of the downstream genes. We also demonstrated that these transcription factors and signaling molecules had distinct roles in various subregions of the heart and vasculature during development. These results help understand the molecular mechanisms of cardiovascular development and morphogenesis and the etiologies of human congenital and hereditary diseases.

研究分野：発生生物学

キーワード：先天性心血管疾患 遺伝性血管病 細胞シグナル伝達 遺伝子組換えマウス

1. 研究開始当初の背景

心血管発生・形態形成を制御するシグナル伝達機構の異常は先天性心血管疾患や遺伝性・難治性血管病の発症に直結し、虚血性疾患や癌などにおける病的血管新生や心肥大・心不全などの成人疾患の病態にも深く関与する (Kathiresan et al., Cell 2012)。しかしながら、その分子機構や病因・病態に関わるメカニズムには不明の点が多い。その代表例である Notch・ALK1 シグナル伝達系の関連血管病は厚生労働省指定の難治性疾患であり、病因究明と診断・治療法の開発が強く望まれている (Peacock et al., Cardiovasc Res 2016)。Notch シグナル伝達系の受容体やリガンドの遺伝子変異は脳小血管病 CADASIL や Alagille 症候群における先天性心疾患の原因となり、ALK1 系の受容体・リガンドおよび関連シグナル因子の遺伝子変異は遺伝性出血性毛細血管拡張症 (オスラー病) の原因、肺動脈性肺高血圧症の素因として重要である。一方、動物モデルにおいても Notch・ALK1 受容体やリガンドの欠損個体が重篤な血管形成異常によって致死性を示すことが多くの種において報告され、これら二つのシグナル伝達系のクロストーク、他の心血管シグナル伝達系との相互作用も証明されている。

私たちの研究グループでは、研究開始までに Notch・ALK1 シグナル伝達系の下流遺伝子の探索と機能解析を行っていた。まず、心血管系の Notch シグナル下流因子として Hey1/Hey2/HeyL 転写因子ファミリーを同定した (Nakagawa et al., Proc Natl Acad Sci USA 2000 など)。Hey ファミリーはハエからヒトまで保存された重要な因子であり、遺伝子組換えマウスを用いた実験において、Hey2 欠損により三尖弁閉鎖・心室中隔欠損などの致死的な心臓形態異常が生じること、Hey1/Hey2 ダブル欠損が早期血管形成阻害と胎生致死性を引き起こすことなどを発表した (Xin et al., Proc Natl Acad Sci USA 2004, Morioka et al., genesis 2014 など)。また、Hey1 欠損マウスが胎生期咽頭弓動脈形成異常により大動脈弓離断などの胸部大血管異常を生じて死亡することを報告した (Fujita et al., Mech Dev 2016)。一方、内皮細胞 ALK1 シグナルによって発現制御を受ける因子として、新規の小型膜タンパク質遺伝子 Tmem100 を同定した (Somekawa et al., Proc Natl Acad Sci USA 2012)。Tmem100 欠損マウスは ALK1 欠損マウスと類似した血管形成異常を生じて胎生致死となり、ALK1 シグナル下流で重要な機能を有することが示唆された。加えて、Tmem100 欠損マウスにおいて心内膜内皮細胞 Ca⁺⁺シグナル異常が認められ、心臓房室管において生ずる内皮間葉細胞分化が障害されることを報告した (Mizuta et al., Dev Dyn 2015)。さらに最近、Serum/glucocorticoid-regulated kinase 1 (Sgk1) リン酸化酵素の内皮細胞における発現が ALK1 シグナルによる SMAD 転写因子依存的制御を受けて活性化されることを明らかにした (Araki et al., Angiogenesis 2018)。Sgk1 は AKT と類似した基質特異性を有し、多くの組織での重要な機能が報告されているが、Sgk1 は ALK1 シグナルによって転写制御を受ける初めてのリン酸化酵素の例であり、ALK1 下流のリン酸化プロテオーム変動の意義が注目された。

このように、Notch・ALK1 シグナル伝達系と細胞機能制御機構との接点と言える下流ターゲット遺伝子群に注目し、それらの発現・機能メカニズムと心血管発生・形態形成における意義を明らかにすることは重要であると考えられた。

2. 研究の目的

上記の情報に基づいて、Notch・ALK1 シグナル伝達系の下流ターゲット遺伝子群の発現制御機構と機能メカニズム、生体における意義についてさらに検討を進め、心血管発生・形態形成機構と心血管疾患における意義を探求することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 下流遺伝子群の心血管特異的発現を制御するメカニズムの解析

今回の研究では、大腸菌人工染色体 (BAC) を用いた LacZ 転写レポーター解析系および public database を活用した in silico 解析を組み合わせて、上記の下流遺伝子群を対象として心血管発現を規定するゲノム制御領域 (エンハンサー) を同定することを試みた。それぞれの遺伝子周辺の数百キロベースに渡る領域より、トランスジェニックマウスを用いた LacZ レポーター解析によって心血管特異的発現に必須であるエンハンサー領域を絞り込み、エンハンサー領域の DNA 配列に存在する転写因子結合モチーフ探索・培養細胞における Luciferase 転写レポーター解析を通してエンハンサー活性を制御する上流転写因子を同定した。さらに、エンハンサー領域を CRISPR/Cas9 法によって欠損させたマウス系統を作出し、マウス胎仔における発現に対する当該エンハンサーの重要性について検証した。

(2) 下流遺伝子群の組織・細胞特異的重要性と機能メカニズムの検討

一方、私たちは胸部大血管形成に対する Hey1 の意義、心臓形態形成に対する Hey2 の意義、胎生期血管形成に対する Hey1/Hey2 および Tmem100 の意義について報告してきたが、発生期の心血管系を構成する異なる細胞種や心臓内の領域に特化した下流遺伝子群の機能解析を行う必要がある。この点について、Tek-Cre (内皮細胞)、Tagln-Cre (血管平滑筋細胞)、Mef2c-AHF-Cre (右心室筋) などの Cre 酵素発現マウス系統と下流遺伝子の Floxed マウス系統を用いて、組織・細胞特異的コンディショナルノックアウトマウスの表現型を検討した。また、Sgk1 酵素が血管内皮細胞に高い発現を示すことより、培養血管内皮細胞における恒常的活性化型 Sgk1 および活性欠失型 Sgk1 の発現系を作成し、Sgk1 によってリン酸化を受ける機能因子・シグナル因子の探索のため網羅的マスマスペクトロメトリー解析を行なった。

4. 研究成果

(1) Hey 転写因子ファミリーの心血管発現を制御するエンハンサー領域と転写制御機構

今回私たちは、BAC LacZ 転写レポーター解析系を用いた検討によって、胎生期血管内皮細胞および咽頭弓上皮・体節における Hey1 発現をそれぞれ制御する遠位エンハンサーを同定した。血管内皮エンハンサーの配列は種を越えて保存され、大径動脈に特に強い活性を有していた。内皮エンハンサー活性は Notch シグナルによって調節されていたが、ALK1 シグナルによる制御は認められなかった。Hey1 の内皮細胞および血管平滑筋細胞特異的なコンディショナルノックアウトマウスの表現型解析より、血管内皮 Hey1 発現が正常な咽頭弓動脈発生に重要であることが示された (Watanabe et al., J Biol Chem 2020)。

一方、私たちはヒストン修飾様式全ゲノム解析結果に関する公開情報などを用いて Hey2 の胎生期発現を制御するエンハンサーの探索を試みた。ヒストン修飾の特徴から推定した複数のエンハンサー領域候補について、マウス胎仔 LacZ 転写レポーター解析を行なったところ、遠位に存在する心臓エンハンサーの同定に成功した。この Hey2 心室筋エンハンサーも種を越えて保存されており、ルーピング期の心臓において心室筋に特異的な活性を有していた。CRISPR/Cas9 法を用いて当該エンハンサーの欠失マウスを作成したところ、心室筋特異的に Hey2 mRNA 発現の著しい低下が生じたことより、当該エンハンサーが Hey2 の胎生期心室筋発現に必須であることが示された。このエンハンサーの活性は Tbx20 や Gata4 などの心臓転写因子によって保たれており、Notch あるいは ALK1 シグナルとの直接の関連は認められなかった (Ihara et al., Dev Biol 2020)。

(2) Hey2 転写因子の発生期心臓内領域特異的な意義の解明

私たちはさらに、Hey2 転写因子の発生期心臓内領域における重要性について検討した。Mef2c-AHF-Cre マウスを用いたコンディショナルノックアウトマウスの表現型解析より、右心室筋における Hey2 欠失によって全身 Hey2 欠失モデルで認められる心臓形態異常 (心室中隔欠損症・三尖弁形成異常・右室形成不全) のすべてが再現されることが明らかになった。コンディショナルノックアウトマウスにおける右心室筋において Tbx2 転写因子発現の異常な亢進が認められ、Mycn を含む下流遺伝子発現の変化を通して右心室の成長障害につながっていることが示唆された (Seya et al., Dev Growth Differ 2021)。

(3) Tmem100 の血管内皮特異的発現制御エンハンサー領域の探索

Tmem100 欠損マウスが血管形成異常によって胎生中期に全例死亡することより (Somekawa et al., Proc Natl Acad Sci USA 2012)、胎生期血管の Tmem100 発現制御メカニズムを明らかにすることは重要である。私たちは今回、Tmem100 遺伝子領域 216kb を含む BAC EGFP レポータートランスジェニックマウス系統を作出した。このレポーターマウスは内在性 Tmem100 発現様式を再現した中大動脈内皮細胞特異的な活性を示した (Kinugasa-Katayama et al., genesis 2021)。私たちは既にエンハンサー領域の絞り込みに成功しており、その活性を制御する上流転写因子を同定するとともにエンハンサー欠失による胎仔発生異常を見出している。現在、論文発表に向けて準備を進めている。

(4) Sgk1 リン酸化酵素の血管内皮エンハンサーと上流転写因子の同定と血管内皮細胞における基質探索系の開発

Sgk1 欠損マウスは特定の遺伝背景において血管形成異常による胎生致死性を示し、生存可能な遺伝背景においても心筋梗塞モデル等において血管形成異常を生じることが報告されている (Catela et al., Dev Dyn 2010 など)。しかしながら、これまでに Sgk1 遺伝子の血管内皮エンハンサーについては全く探索が行われていなかった。本研究において、私たちはまず LacZ レ

ポータートランスジェニックマウスを用いた解析によって Sgk1 遺伝子近位に存在する血管内皮エンハンサーを同定した。マウスゲノムにおける近位内皮エンハンサーは強い活性を有していたが、ヒト相同領域のエンハンサー活性は比較的低かった。そこで私たちは遠位に存在する血管内皮エンハンサーを DNA 開放性・クロマチン修飾などに関するデータベース解析とレポータートランスジェニックマウス実験によって探索した。その結果、Sgk1 遺伝子領域より 500 キロベース遠位にヒトとマウスで保存されたエンハンサーが存在することが明らかになった。近位および遠位エンハンサーの活性はともに ETS 転写因子の DNA 結合によって維持されていることが示唆され、ETS 転写因子と ALK1 シグナル-SMAD 転写因子系との機能連関に興味を持たれた (Harada et al., *Genes Cells* 2021)。

Sgk1 は多様な細胞において複数の基質のリン酸化・機能制御に働くことが知られるが、血管内皮細胞において Sgk1 によるリン酸化修飾を受ける基質の詳細については不明のままである。そこで今回、アデノウイルスを用いて培養内皮細胞における恒常的活性化型 (S422D) および活性欠失型 (K127M) の Sgk1 発現を行う基質探索系の作出を試みた。活性化型・欠失型 Sgk1 発現を行なった培養内皮細胞の Tandem Mass Tag 法 (Adachi et al., *Methods Mol Biol* 2016) による網羅的リン酸化プロテオーム定量を行なったところ、これまでに知られていない血管内皮細胞に発現する基質候補を複数同定することに成功した。今後血管内皮における Sgk1 基質の解析を通して、Sgk1 が制御する内皮細胞機能を解明することを試みる計画である。

<引用文献>

- ① Kathiresan et al., Genetics of human cardiovascular disease. *Cell* 2012;148(6):1242-57.
- ② Peacock et al., Arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia: looking beyond ALK1-NOTCH interactions. *Cardiovasc Res* 2016;109(2):196-203.
- ③ Nakagawa et al., Members of the HRT family of basic helix-loop-helix proteins act as transcriptional repressors downstream of Notch signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(25):13655-60.
- ④ Xin et al., Essential roles of the bHLH transcription factor Hrt2 in repression of atrial gene expression and maintenance of postnatal cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(19):7975-80.
- ⑤ Morioka et al., An important role of endothelial hairy-related transcription factors in mouse vascular development. *genesis* 2014;52(11):897-906.
- ⑥ Fujita et al., Pharyngeal arch artery defects and lethal malformations of the aortic arch and its branches in mice deficient for the Hrt1/Hey1 transcription factor. *Mech Dev* 2016;139:65-73.
- ⑦ Somekawa et al., Tmem100, an ALK1 receptor signaling-dependent gene essential for arterial endothelium differentiation and vascular morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(30):12064-9.
- ⑧ Mizuta et al., Impairment of endothelial-mesenchymal transformation during atrioventricular cushion formation in Tmem100 null embryos. *Dev Dyn* 2015;244(1):31-42.
- ⑨ Catela et al., Serum and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) is necessary for vascular remodeling during angiogenesis. *Dev Dyn* 2010;239(8):2149-60.
- ⑩ Adachi et al., Targeted Phosphoproteome Analysis Using Selected/Multiple Reaction Monitoring (SRM/MRM). *Methods Mol Biol* 2016;1394:87-100.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyoshi Takekazu, Hisamitsu Takashi, Ishibashi-Ueda Hatsue, Ikemura Kenji, Ikeda Tomoaki, Miyazato Mikiya, Kangawa Kenji, Watanabe Yusuke, Nakagawa Osamu, Hosoda Hiroshi	4. 巻 302
2. 論文標題 Maternal administration of tadalafil improves fetal ventricular systolic function in a Hey2 knockout mouse model of fetal heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 110 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2019.12.013	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 Ihara Dai, Watanabe Yusuke, Seya Daiki, Arai Yuji, Isomoto Yoshie, Nakano Atsushi, Kubo Atsushi, Ogura Toshihiko, Kawamura Teruhisa, Nakagawa Osamu	4. 巻 461
2. 論文標題 Expression of Hey2 transcription factor in the early embryonic ventricles is controlled through a distal enhancer by Tbx20 and Gata transcription factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 124 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2020.02.001	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 Yusuke, Seya Daiki, Ihara Dai, Ishii Shuhei, Uemoto Taiki, Kubo Atsushi, Arai Yuji, Isomoto Yoshie, Nakano Atsushi, Abe Takaya, Shigeta Mayo, Kawamura Teruhisa, Saito Yoshihiko, Ogura Toshihiko, Nakagawa Osamu	4. 巻 295
2. 論文標題 Importance of endothelial Hey1 expression for thoracic great vessel development and its distal enhancer for Notch-dependent endothelial transcription	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 17632 ~ 17645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.015003	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 Seya Daiki, Ihara Dai, Shirai Manabu, Kawamura Teruhisa, Watanabe Yusuke, Nakagawa Osamu	4. 巻 63
2. 論文標題 A role of Hey2 transcription factor for right ventricle development through regulation of Tbx2 Mycn pathway during cardiac morphogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 82 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12707	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 Kinugasa Katayama Yumi, Watanabe Yusuke, Hisamitsu Takashi, Arima Yuichiro, Liu Norika M., Tomimatsu Ayaka, Harada Yukihiro, Arai Yuji, Urasaki Akihiro, Kawamura Teruhisa, Saito Yoshihiko, Nakagawa Osamu	4. 巻 59
2. 論文標題 Tmem100 BAC EGFP mice to selectively mark and purify embryonic endothelial cells of large caliber arteries in mid gestational vascular formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 genesis	6. 最初と最後の頁 e23416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dvg.23416	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 Araki Mutsumi, Hisamitsu Takashi, Kinugasa-Katayama Yumi, Tanaka Toru, Harada Yukihiro, Nakao Shu, Hanada Sanshiro, Ishii Shuhei, Fujita Masahide, Kawamura Teruhisa, Saito Yoshihiko, Nishiyama Koichi, Watanabe Yusuke, Nakagawa Osamu	4. 巻 21
2. 論文標題 Serum/glucocorticoid-regulated kinase 1 as a novel transcriptional target of bone morphogenetic protein-ALK1 receptor signaling in vascular endothelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angiogenesis	6. 最初と最後の頁 415 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10456-018-9605-x	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 Harada Yukihiro, Tanaka Toru, Arai Yuji, Isomoto Yoshie, Nakano Atsushi, Nakao Shu, Urasaki Akihiro, Watanabe Yusuke, Kawamura Teruhisa, Nakagawa Osamu	4. 巻 26
2. 論文標題 ETS dependent enhancers for endothelial specific expression of serum/glucocorticoid regulated kinase 1 during mouse embryo development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 611 ~ 626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12874	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37件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Toru TANAKA, Norika LIU, Shoko TAMURA, Daiki SEYA, Yusuke WATANABE, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Significance of Hey transcription factors in endothelial cell differentiation and embryonic vascular development
3. 学会等名 NAVBO Vascular Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田恭弘、田中亨、足立淳、若林真樹、石濱泰、渡邊裕介、川村晃久、中川修
2. 発表標題 胎生期血管形成におけるリン酸化酵素遺伝子SGK1の内皮特異的発現機構と下流シグナル伝達様式の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井原大、渡邊裕介、瀬谷大貴、磯本祥恵、荒井勇二、中野厚史、川村晃久、中川修
2. 発表標題 GataおよびT-box因子は胎生期心室筋におけるHey2遺伝子の転写を制御する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀬谷大貴、井原大、川村晃久、渡邊裕介、中川修
2. 発表標題 右心室および心室中隔におけるHey2発現は心臓形態形成に必須である
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke WATANABE, Dai IHARA, Daiki SEYA, Yoshie ISOMOTO, Yuji ARAI, Atsushi NAKANO, Atsushi KUBO, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Function and transcriptional regulation of Hey transcription factors during cardiovascular development
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浦崎明宏、田中亨、原田恭弘、劉孟佳、川村晃久、渡邊裕介、中川修
2. 発表標題 胚発生における心血管シグナル伝達系と環境因子の相互関係
3. 学会等名 第23回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 劉孟佳、片山由美、渡邊裕介、荒井勇二、磯本祥恵、中野厚史、上村-鎌田麻実、福嶋葉子、久保田義顕、植村明嘉、金井克晃、中川修
2. 発表標題 胎生期血管内皮遺伝子Tmem100の転写制御機構と血管形成における意義
3. 学会等名 第27回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川修、渡邊裕介、浦崎明宏
2. 発表標題 Notchシグナルと下流遺伝子の心血管形成機構と疾患における意義
3. 学会等名 第140回日本薬学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川修
2. 発表標題 心血管発生・形態形成に働くシグナル伝達系の下流遺伝子群の意義
3. 学会等名 第25回日本胎児心臓病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Dai Ihara, Yusuke Watanabe, Daiki Seya, Yoshie Isomoto, Teruhisa Kawamura, Osamu Nakagawa
2. 発表標題 心臓発生におけるHey2の心室緻密化層領域の発現制御メカニズム解明
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田恭弘、田中亨、渡邊裕介、荒井勇二、磯本祥恵、中野厚史、川村晃久、中川修
2. 発表標題 血管形成期における新規ALK1ターゲット遺伝子SGK1の血管内皮細胞特異的発現機構
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西谷-中村友重、渡邊裕介、瀬谷大貴、田中亨、中川修
2. 発表標題 Hey転写調節因子ファミリーの胎生期血管形成における細胞特異的意義の解析
3. 学会等名 第26回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦崎明宏、川上浩一、中川修
2. 発表標題 遺伝子トラップ法を用いた新しい脈管特異的Gal4ゼブラフィッシュ系統の作出
3. 学会等名 第26回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Osamu NAKAGAWA, Yusuke WATANABE, Yumi KINUGASA-KATAYAMA, Tomoe NAKAMURA-NISHITANI, Yukihiro HARADA, Norika Liu, Toru TANAKA, Daiki SEYA, Dai IHARA, Teruhisa KAWAMURA
2. 発表標題 Transcriptional regulation and physiological significance of BMP-ALK1 signal target genes in embryonic vascular endothelial cells
3. 学会等名 12th International BMP Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norika LIU, Yukihiro HARADA, Toru TANAKA, Teruhisa KAWAMURA, Yoshihiko SAITO, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Transcriptional regulation and physiological significance of ALK1 target genes in endothelial cells
3. 学会等名 日本循環器学会 第2回基礎研究フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke WATANABE, Tomoe NAKAMURA-NISHITANI, Daiki SEYA, Dai IHARA, Teruhisa KAWAMURA, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Significance of Hey transcriptional factors in endothelial cells during cardiovascular development
3. 学会等名 日本循環器学会 第2回基礎研究フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norika LIU, Yukihiro HARADA, Toru TANAKA, Teruhisa KAWAMURA, Yoshihiko SAITO, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Transcriptional regulation and physiological significance of ALK1 target genes in endothelial cells
3. 学会等名 日本血管生物医学会 第16回Korea-Japan Joint Symposium
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke WATANABE, Tomoe NAKAMURA-NISHITANI, Daiki SEYA, Dai IHARA, Teruhisa KAWAMURA, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Significance of Hey transcriptional factors in endothelial cells during cardiovascular development
3. 学会等名 日本血管生物医学会 第16回Korea-Japan Joint Symposium
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke WATANABE, Shuhei ISHII, Taiki Uemoto, Masahide FUJITA, Yoshie ISOMOTO, Yuji ARAI, Atsushi KUBO, Hiroyuki YAMAGISHI, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Significance of Hey1 transcription factor in pharyngeal arch artery formation and regulatory mechanisms of its expression during embryonic development
3. 学会等名 Joint Annual Meeting of Japanese Society of Cell Biology (70th) and Japanese Society of Developmental Biology (51st)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke WATANABE, Shuhei ISHII, Taiki UEMOTO, Tomoe NAKAMURA-NISHITANI, Daiki SEYA, Dai IHARA, Teruhisa KAWAMURA, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Significance of the Hey family of transcription factors during cardiovascular development
3. 学会等名 International Vascular Biology Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yumi KINUGASA-KATAYAMA, Yukihiro HARADA, Toru TANAKA, Koichi NISHIYAMA, Teruhisa KAWAMURA, Yusuke WATANABE, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Transcriptional regulation and physiological significance of novel BMP-ALK1 signal target genes in vascular endothelial cells
3. 学会等名 International Vascular Biology Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukihiro Harada, Yusuke Watanabe, Toru Tanaka, Dai Ihara, Osamu Nakagawa, Teruhisa Kawamura
2. 発表標題 SGK1 as a novel transcriptional target of BMP-ALK1 signaling in vascular endothelial cells
3. 学会等名 23rd Annual Scientific Meeting of International Society of Cardiovascular Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke WATANABE, Toshiharu FUKAYAMA, Shuhei ISHII, Taiki Uemoto, Masahide FUJITA, Yoshie ISOMOTO, Yuji ARAI, Atsushi KUBO, Hiroyuki YAMAGISHI, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Significance of Hey1 transcription factor in pharyngeal arch artery formation and regulatory mechanisms of its expression during embryonic development
3. 学会等名 Weinstein Cardiovascular Development and Regeneration Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Osamu NAKAGAWA, Yusuke WATANABE, Yumi KINUGASA-KATAYAMA, Yukihiro HARADA, Toru TANAKA, Takashi HISAMITSU, Ayaka TOMIMATSU, Koichi NISHIYAMA, Teruhisa KAWAMURA, Yoshihiko SAITO
2. 発表標題 Transcriptional regulation and physiological significance of novel downstream target genes of BMP-ALK1 signaling in embryonic vascular endothelial cells
3. 学会等名 Weinstein Cardiovascular Development and Regeneration Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川修、原田恭弘、田中亨、久光隆、片山由美、川村晃久、渡邊裕介
2. 発表標題 MP-ALK1シグナル伝達系の新しい下流遺伝子としてのSerum/glucocorticoid regulated kinase 1 (SGK1) の意義
3. 学会等名 第22回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norika LIU, Yumi KINUGASA-KATAYAMA, Yusuke WATANABE, Yuji ARAI, Yoshie ISOMOTO, Atsushi NAKANO, Mami UEMURA-KAMATA, Yoko FUKUSHIMA, Yoshiaki KUBOTA, Akiyoshi UEMURA, Yoshiakira KANAI, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 A Novel Transmembrane Protein Tmem100: Regulatory Mechanisms of Endothelial-Specific Expression and Cellular Functions During Vascular Formation
3. 学会等名 International Vascular Biology Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Osamu NAKAGAWA, Yusuke WATANABE, Akihiro URASAKI, Toru TANAKA, Daiki SEYA, Norika LIU, Shoko TAMURA, Dai IHARA, Yukihiko HARADA, Teruhisa KAWAMURA
2. 発表標題 Transcriptional regulation and physiological significance of ALK1 signal target genes in embryonic vascular endothelial cells
3. 学会等名 International Vascular Biology Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊裕介、瀬谷大貴、井原大、田中裕樹、川村晃久、中川修
2. 発表標題 胎生期心室筋におけるHey2転写因子の機能と発現制御機構
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 崎明宏、中川修
2. 発表標題 臓器特異的血管形成におけるALK1シグナルの生理学的重要性
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田恭弘、田中亨、荒井勇二、浦崎明宏、劉孟佳、渡邊裕介、川村晃久、中川修
2. 発表標題 胎生期血管形成におけるリン酸化酵素遺伝子SGK1の内皮特異的発現機構
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Norika LIU, Masaki WAKABAYASHI, Yoshiaki KUBOTA, Akiyoshi UEMURA, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 A novel flow-responsive protein Tmem100 is important in pericyte recruitment
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusuke WATANABE, Daiki SEYA, Dai IHARA, Yuki TANAKA, Teruhisa KAWAMURA, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Importance and transcriptional regulation of Hey2 transcription factor in embryonic ventricles
3. 学会等名 第24回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke WATANABE, Dai IHARA, Daiki SEYA, Yuki TANAKA, Yunce WANG, Teruhisa KAWAMURA, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Physiological significance of ALK1 signaling in zebrafish organotypic vascular formation
3. 学会等名 日本循環器学会 第5回基礎研究フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihiro URASAKI, Nami Akaho NAGATA, Yuki KAKIHANA, Yukihiro HARADA, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Physiological significance of ALK1 signaling in zebrafish organotypic vascular formation
3. 学会等名 日本循環器学会 第5回基礎研究フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田恭弘、田中亨、荒井勇二、浦崎明宏、渡邊裕介、川村晃久、中川修
2. 発表標題 SGK1リン酸化酵素の胎生期血管内皮特異的エンハンサー探索と活性制御機構解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke WATANABE, Yuki TANAKA, Yunce WANG, Dai IHARA, Teruhisa KAWAMURA, Osamu NAKAGAWA
2. 発表標題 Mechanisms of fate determination to ventricular cardiomyocytes in developing embryos
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田恭弘、田中亨、荒井勇二、浦崎明宏、渡邊裕介、川村晃久、中川修
2. 発表標題 SGK1リン酸化酵素の胎生期血管内皮特異的エンハンサー探索と活性制御機構解析
3. 学会等名 第25回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立循環器病研究センター研究所分子生理部 http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/molecular_physiology/index.html 国立循環器病研究センター研究所分子生理部 http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/molecular_physiology/index.html
--

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
研究分担者	渡邊 裕介 (WATANABE Yusuke) (20562333)	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 (84404)	
研究分担者	浦崎 明宏 (URASAKI Akihiro) (40550083)	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 (84404)	
研究分担者	劉 孟佳 (LIU Norika) (50826922)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・流動 研究員 (84404)	
研究分担者	L A M R I L Y N D A (LAMRI Lynda) (90883984)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・流動 研究員 (84404)	
研究分担者	瀬谷 大貴 (SEYA Daiki) (30806021)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・流動 研究員 (84404)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	田中 亨 (TANAKA Toru) (50806065)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・流動 研究員 (84404)	
研究分担者	田村 昌子 (TAMURA Shoko) (30849261)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・流動 研究員 (84404)	
研究分担者	西谷 友重 (NISHITANI Tomoe) (50393244)	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 (84404)	

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