

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：14301

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：22122007

研究課題名(和文)膜蛋白質のエクトドメインシェディングによる血管-神経相互作用の制御

研究課題名(英文) Regulation of blood vessel-neuron interactions through ectodomain shedding of membrane proteins

研究代表者

瀬原 淳子 (Sehara-Fujisawa, Atsuko)

京都大学・再生医科学研究所・教授

研究者番号：60209038

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 86,900,000円

研究成果の概要(和文)：ゼブラフィッシュ視蓋形成をモデルとし、神経前駆細胞には、基底側・脳室側間でのエレベーター運動後に脳室側での分裂、基底側の神経層の近傍sub-basal領域での分裂様式があり、後者が神経細胞の産生につながることを示した。この神経細胞産生にはErbBシグナルが関与し、膜型増殖因子NRG1 TypeIIがそのリガンドであることを示した。NRG1は、プロテアーゼによる細胞外ドメイン切断により制御される。NRG1の切断評価プローブを開発し、細胞外ドメイン切断がNRG1の時空間制御を担うことを示した。また細胞外ドメイン切断に関するADAM8, ADAM12, ADAM19の新たな役割を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Post-mitotic neurons are generated from neural progenitor cells (NPCs) at the expense of their proliferation. We showed that post-mitotic neurons are produced only from neural progenitor cells that divide in the sub-ventricular zone (SVZ). We also showed that this neurogenesis depends on Neuregulin 1 type II (NRG1-II)-ErbB signaling. Moreover, we developed a novel fluorescent probe, which enables us to monitor the activity of the NRG1 ectodomain shedding. Expression of the probe in zebrafish embryos revealed involvement of the NRG1 ectodomain shedding in the spatio-temporal regulations of its signaling. We also elucidated novel roles of ADAM8 and ADAM19 in mice and ADAM12 in growth of zebrafish.

研究分野：発生生物学、細胞生物学、分子生物学、再生医学

キーワード：ADAM エクトドメインシェディング 神経分化 神経堤細胞 増殖因子

### 1. 研究開始当初の背景

脳の発達において、神経前駆細胞 (NPC) は増殖し神経を産みだす。NPC の増殖の程度や神経産生のタイミングの制御が、脳の大きさや形の重要な要因となるが、そこに細胞外シグナリングが関与するのかどうか、それともどれだけ増殖して分化するかは、もっぱら神経細胞自律的に決まっているのか、という大きな疑問は、このプロセスに関与する細胞外シグナルが同定されておらず、不明であった。本研究において我々は、脊椎動物の脳形成機構を探るため、ゼブラフィッシュ視蓋形成をモデルとして、この問題に取り組んだ。

### 2. 研究の目的

本研究は、NPC の増殖の程度や神経産生のタイミングの制御に細胞間シグナリングが関与するのかどうか、関与するとすればどのようなシグナル分子が関与するのかを解明することを目的とした。脊椎動物の脳形成機構として、ゼブラフィッシュ中脳視覚統合領域である視蓋の形成をモデルとして、この問題に取り組んだ。また、神経系で機能する膜型増殖因子ニューレグリンのエクトドメインが、ニューレグリン-ErbB シグナリングの時間的空間的制御に関与することを証明することを、もうひとつの目的とした。

### 3. 研究の方法

神経細胞産生の時間的空間的制御に関与するプロセスと機構を明らかにすべく次のような研究を行った。(1) NPC と神経細胞が異なる蛍光タンパク質でラベルされたトランスジェニックフィッシュ (Tg) を用いて、自己複製タイプ・神経細胞産生タイプの分裂を区別し、後者が時間的・空間的にどのように分布し、変化するかを調べる。(2) 神経系で発現することが知られる ErbB リガンドであるニューレグリン (グリア増殖因子) に着目し、いずれかのアイソフォームが、NPC から神経細胞の産生に関与するかどうかを検討した。(3) 膜型ニューレグリンのエクトドメインシェディング活性をモニターできるプローブを開発し、これを神経細胞で発現させることにより、その切断がニューレグリンシグナルの時間的空間的制御に寄与しているかどうかを検討した。

一方、ADAM19 の役割についてそのコンディショナルノックアウトマウス、ADAM8 の役割をそのノックアウトマウスを用いて調べ、ADAM12 の役割を遺伝子ノックアウトゼブラフィッシュを用いて調べた。

### 4. 研究成果

(1) ニューレグリン-ErbB シグナリングは神経前駆細胞から神経細胞の産生に関与する *neurogenin-RFP* で神経前駆細胞が、*neurod-GFP* で神経細胞がラベルされるトランスジェニックフィッシュ TgBAC

(*ngn1:nRFP; neurod:EGFP*) (それぞれ生理研東島眞一先生・名古屋大日比正彦先生より供与) および視蓋の幹細胞・前駆細胞・神経細胞系譜で特異的に Gal4 が活性化されるエンハンサートラップライン (遺伝研川上先生より供与) などを用いて、これらの細胞を可視化し、自己複製を行う分裂と神経細胞を産生する分裂がいつどこ (基底側-脳室側の極性から見た位置) で行われるかを検討した。

その結果、生きた脳では、受精後ほぼ決まった時間に脳の基底側 (外側) から細胞分裂を終えた神経細胞の産生が始まり、そこから脳室側 (内側) に向けて産生された脳細胞が蓄積していくことを見いだした。さらに、ErbB インヒビター AG1478 の効果、いくつかのニューレグリンアイソフォームおよびレセプター ErbB4 に対するアンチセンスモルフォリーノの効果の検討を行い、このような秩序ある神経細胞の産生がニューレグリン type II-ErbB シグナルに依存することを示した。(T. Sato *et al.*, PLOS ONE, 2015)。(2) 膜型ニューレグリンのエクトドメインシェディングは、ニューレグリンシグナルの時空間的制御に寄与する

一方、膜型ニューレグリンは、ADAM19 や BACE1 などの種々のプロテアーゼによって切断され、その細胞外ドメインが可溶化型リガンドとして働くことにより、切断のタイミング制御による時期特異的な活性化、および切断場所の制御による空間的な制御という二つのポテンシャルを持ち得る。このようなプロテアーゼ制御の意義を検証するため、膜型ニューレグリンを蛍光蛋白質で標識したプローブを作成し、それを培養細胞やゼブラフィッシュ個体で発現させた。そして、蛍光強度を計測することにより、ニューレグリンがいつどこで切断されるかを調べることができた。さらに、その切断がプロテアーゼインヒビター感受性であるかどうかも検討した。その結果、ゼブラフィッシュ胚の運動神経でこのプローブを発現させることにより、切断活性が軸索特異的に見られることを見出した。この結果のより、ニューレグリンのエクトドメインシェディングが、そのシグナル産生を時間的・空間的に制御していることを証明できた (Kamesaki A., *et al.*, 投稿中)。(3) ADAM8 の役割の検討

先行研究として我々は、膜貫通型プロテアーゼ ADAM8 は、ゼブラフィッシュにおいては血球と血管内皮の接着解除を介して血液循環の開始に関わることを見出した (Iida *et al.*, 2010)。そこで本研究では、骨格筋損傷に伴う炎症・筋再生過程における ADAM8 の役割と機能を探った。

まずカルジオトキシンによりマウスに筋損傷を与えると、ADAM8 の発現は損傷後 1 日

後にピークに達した後に徐々に減少した。ADAM8は、損傷後1日後の筋肉ではCD45(+)の白血球成分特異的に強く発現し、それを表面抗原マーカーであるLy6G、Ly6Cを用いてさらに分画すると、好中球成分であるLy6G(+)Ly6C(-)の集団で特に高い発現がみとめられた。次にADAM8の筋再生に対する寄与を評価するために、骨格筋の損傷・再生が繰り返し起こるデュシェンヌ型筋ジストロフィーモデルマウス(北里大 花岡和則博士より供与)とADAM8欠損マウス(独J. Bartsch博士より供与)を掛け合わせ、両方の遺伝子が欠損したマウスの骨格筋を解析したところ、このマウスでは壊死した筋繊維の顕著な残存と石灰化像の亢進が観察され、壊死細胞を取り囲む多数のマクロファージの残存が見られた。さらにカルジオトキシンによる筋損傷においても、ADAM8欠損マウスは壊死繊維残存の亢進を示した。この際、損傷組織への単球の浸潤低下は見られなかった。これに対し、筋損傷後の好中球の損傷組織への浸潤を免疫染色により調べると、ADAM8欠損マウスの好中球は、損傷筋のまわりの間葉組織には野生型と同程度に浸潤するが、基底膜を越えて筋繊維内に侵入し大きな凝集塊を形成する割合が、野生型マウスの好中球に比べ顕著に減少していた。好中球は、PSGL-1/セレクチン接着による血管内でのローリングからインテグリンを介した血管との強い接着を誘導し間葉組織へと浸潤する。好中球等の炎症細胞で発現する接着分子P-selectin glycoprotein ligand-1(PSGL-1)は細胞外ドメインの切断制御を受けることが知られており、ADAM8はその切断制御に関与するプロテアーゼのひとつである。そこで、筋損傷後の好中球におけるPSGL-1の発現を免疫染色によって調べると、好中球は間葉組織に浸潤

後もPSGL-1の細胞外ドメインを発現しているが、基底膜を越え筋繊維内侵入後の好中球ではその発現が消失することがわかり、好中球の損傷筋への侵入がPSGL-1の細胞外ドメイン消失を伴うことが示唆された。さらにフローサイトメトリーによる解析において、野生型に比べADAM8欠損マウスではPSGL-1<sup>low</sup>の好中球の割合が有意に低下しており、好中球の損傷筋組織内移動におけるPSGL-1細胞外ドメイン消失へのADAM8の寄与が示された。好中球除去により損傷筋の除去が不完全になることなどを考え合わせると、ADAM8は、好中球の損傷筋繊維内への侵入を促進することにより、骨格筋再生に先行する損傷筋の効率的な除去に関与していると考えられる(Nishimura D., *et al*, *Mecha Dev.*, 2015)。

#### (5) ADAM12の役割・機能の検討

一方、ADAM12ノックアウトゼブラフィッシュを作成し、1ヶ月後の体長が、有意に小さいことを見出した。また、ADAM12遺伝子プロモーターにGFPを繋いだコンストラクトのBACトランスジェニックフィッシュを作成することにより、ゼブラフィッシュADAM12が胚の血管や心臓で発現することが見出された。しかし、その欠損は血管形成や心臓形成に対し、影響を及ぼしてはいなかった(Tokumasu *et al.*, 投稿中)。

#### (6) 神経-血管ワイヤリングの基盤となる関連研究

骨格筋には血管が入り組んで配線し骨格筋の機能や再生を制御している。さらに骨格筋は運動神経により支配されていることから、骨格筋形成や再生・筋幹細胞の維持について、臓器特異的な血管-神経ワイヤリングの関与を調べる必要がある。筋再生や幹細胞維持に、これらの血管・末梢神経系が関与しているかどうかは殆ど知られていない。それは、これらとの相互作用が筋幹細胞を正或いは負に関与する可能性は高いが、そもそも筋幹細胞の活性化や逆に静止期への誘導機構が知られていないことに起因している。そこでひとつの試みとして、筋再生の時期に神経シナプスや血管をも含む筋組織内で誘導されるmicroRNAに着目した研究をおこなった。

骨格筋幹細胞の増殖能を調べると、この幹細胞が生後しばらくは増殖能が高いが、成体になると静止期への移行すること、マイクロRNA(miRNA)の産生に関わるDicerを骨格筋幹細胞特異的に欠損させると、静止期に入らず増殖し続けることから、静止期への移行は成長に伴い獲得されること、またそのプロセスにはmiRNAが関与することが分かった。そこで、成長に伴い骨格筋幹細胞内で発現が高くなるmicroRNAに注目し、成体マウスの骨格筋幹細胞に高発現するmiR-195とmiR-497(miR-195/497)が、細胞周期(増殖)

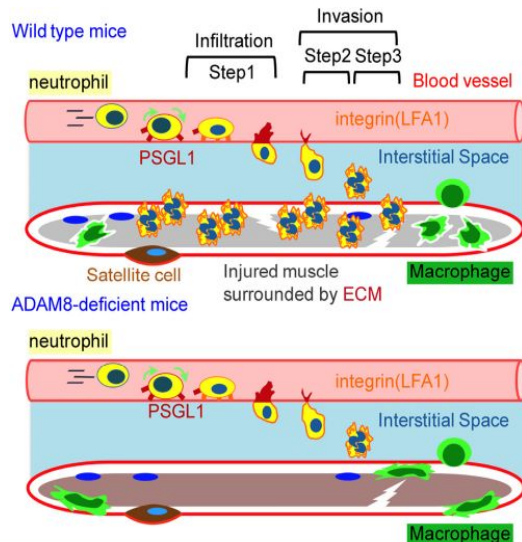


図2 骨格筋再生における炎症細胞の挙動とADAM8の役割(モデル図)

に関わる遺伝子 *Ccnd* と *Cdc25* を抑制することにより、骨格筋幹細胞の静止期への移行を誘導すること、さらにこの miR-195/497 を導入すると培養骨格筋幹細胞は試験管内でも未分化性を保つことを明らかにした。さらに骨格筋幹細胞を試験管培養する際に miR-195/497 を導入し、筋ジストロフィーモデルマウスの下肢の骨格筋へ移植すると、再生筋への高い移植生着能を示した。このように、miR-195/497 の導入により、試験管内での骨格筋幹細胞の増殖・分化を抑制して未分化性を維持することができ、移植された幹細胞の生着を向上させることができることを示した (Sato T., *et al.*, *Nature Commun.*, 2014)。micro RNA の発現部位は同定出来ておらず、これが血管や神経ワイヤリングを介する効果かどうか検討していく予定である。

一方、あらたな小型魚類を用いた研究も行った。卵を体内で受精して成長した子供を出産する胎生は、哺乳類で普及している繁殖様式である。しかし哺乳類以外の脊椎動物においても、爬虫類、両生類、魚類など幅広い種で胎生種が分布する。特に真骨魚類では、進化の過程で独立に複数の胎生種が出現したと考えられており、種ごとに異なるユニークな胎生機構を持つ。そこでメキシコ原産のグーデア科胎生魚ハイランドカーブ (*Xenotoca eisen*) を用い、真骨魚類の胎生機構の解析を試みた。グーデア科胎生魚の胎仔は肛門部に栄養リボン (trophotaenial placenta) という独自の構造物を持ち、母体から分泌された栄養分を吸収して成長する。ハイランドカーブについても、交尾後 2~4 週間の胎仔で栄養リボンが観察されたが、この栄養リボンは出産時には消失したことから、栄養リボンは出産に先立ち母体内で退縮を開始していることが予想された。細胞死マーカーを用いた染色により、栄養リボンではプログラム細胞死 (apoptosis) が起こっていることが明らかになった。これは母体外で不要となる構造物をあらかじめ分解・吸収して、出産に備える機構だと捉えることができる。哺乳類を始めとする胎生動物において、このような退縮機構はこれまでに報告がなく、グーデア科の胎生で新奇に見出された現象である (Iida *et al.*, *Sci. Rep.*, 2014)。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件)

- Hiramuki Y, Sato T, Furuta Y, Surani A, Sehara-Fujisawa A.: Must but not MiR-335 affects skeletal muscle growth and regeneration. *PLoS ONE*. 10(6):e0130436 2015 (DOI:10.1371/journal.pone.0130436)
- Xiao Y, Faucher A, Pola-Morell L, Heddleston J, Liu T, Chew T, Sato F, Sehara-Fujisawa A, Kawakami K, \*Lopez-Schier H.: High-resolution live imaging reveals axon-glia interactions during peripheral nerve injury and repair in zebrafish. *Disease Models & Mechanisms*, 8(6):553-564 2015 (DOI: 10.1242/dmm.018184.)
- Shoji E, Sakurai H, Nishino T, Nakahata T, Heike T, Awaya T, Fujii N, Manabe Y, Matsuo M, Sehara-Fujisawa A.: Early pathogenesis of Duchenne muscular dystrophy modelled in patient-derived human induced pluripotent stem cells. *Scientific Rep.*, 5:12831 2015 (DOI:10.1038/srep12831)
- Sato T, Sato F, Kamezaki A, Sakaguchi K, Tanigome R, Kawakami K, \*Sehara-Fujisawa A.: Neuregulin 1 type II-ErbB signaling promotes cell divisions generating neurons from neural progenitor cells in the developing zebrafish brain. *PLoS ONE*, 10(5):e0127360 2015 (DOI:10.1371/journal.pone.0127360)
- Nishimura D, Sakai H, Sato T, Sato F, Nishimura S, Toyama-Sorimachi N, Bartsch JW, \*Sehara-Fujisawa A.: Roles of ADAM8 in elimination of injured muscle fibers prior to skeletal muscle regeneration. *Mech Dev*. **135**:58-67 2015 (DOI:10.1016/j.mod.2014.12.001)
- Iida A, Nishimaki T, \*Sehara-Fujisawa A.: Prenatal regression of the trophotaenial placenta in a viviparous fish, *Xenotoca eiseni*. *Sci. Rep.*, **5**: 7855 2015 (DOI:10.1038/srep07855)
- Sato, T., Yamamoto, T., Sehara-Fujisawa, A.: I miR-195/497 induce postnatal quiescence of skeletal muscle stem cells. *Nat. Commun.*, 5: 4597 2014 (DOI: 10.1038/ncomms5597)
- \*Wakatsuki, S., Araki, T., Sehara-Fujisawa, A.: Neureglin-1/Glial Growth Factor stimulates Schwann Cell Migration by including the  $\alpha 5\beta 1$  integrin-ErbB2-Focal Adhesion Kinase Complex Formation. *Genes to Cells*, 19(1): 66-77 2014 (DOI: 10.1111/gtc.12108)
- Sakai, H., \*Sato, T., Sakurai, H., Yamamoto, T., Hanaoka K., Montarras, D., \*Sehara-Fujisawa, A.: Fetal Skeletal Muscle Progenitors Have Regenerative Capacity After Intramuscular Engraftment in Dystrophin Deficient Mice. *PLoS ONE*, 8(5): e63016 2013 (DOI:10.1371/journal.pone.0063016)
- Tanaka, A., Woltjen, K., Miyake, K., Hotta, A., Ikeya, M., Yamamoto, T., Nishino, T., Shoji, E., Sehara-Fujisawa, A., Manabe, Y., Fujii, N., Hanaoka, K., Era, T., Yamashita, S., Isobe, K., Kimura, E., and \*Sakurai, H.: Efficient and reproducible myogenic differentiation from human iPS cells: prospects for modeling Miyoshi Myopathy in vitro. *PLoS ONE*, 8(4): e61540 2013 (DOI:10.1371/journal.pone.0061540)



11. Suzuki, K., Hayashi, Y., Nakahara, S., Kumazaki, H., Prox, J., Horiuchi, K., Zeng, M., Tanimura, S., Nishiyama, Y., Osawa, S., Sehara-Fujisawa, A., Saftig, P., Yokoshima, S., Fukuyama, T., Matsuki, N., Koyama, R., \*Tomita, T., Iwatsubo T.: Activity-dependent Proteolytic Cleavage of Neuroigin 1. *Neuron*, 76(2): 410-22 2012 (DOI:10.1016/j.neuron.2012.10.003)
  12. \*Sakurai, H., Sakaguchi, Y., Shoji, E., Nishino, T., Maki, I., Sakai, H., Hanaoka, K., Kakizuka, A., Sehara-Fujisawa, A.: In vitro modeling of paraxial mesodermal progenitors derived from induced pluripotent stem cells. *PLoS ONE*, 7(10): e47048 2012 (DOI: 10.1371/journal.pone.0047078)
  13. Frohlich, C., Nehammer, C., Albrechtsen, R., Kribqvist, P., Kveiborg, M., Sehara-Fujisawa, A., Mercurio, AM., \*Wewer, UM.: ADAM12 produces by tumor cells rather than stromal cells accelerates breast tumor progression. *Mol. Cancer Res.* 9(11):1449-61 2011 (DOI:10.1158/1541-7786.MCR-11-0100)
  14. \*Kurisaki, T., Masuda, A., Nakagiri, S., Hayata, Y., Kuhara, M., Kishi, Y., Sehara-Fujisawa, A.: Generation of a monoclonal antibody reactive to prefusion myocytes. *J. Muscle Res, Cell Motil.* 31-38 2011 (DOI:10.1007/s10974-011-9247-8)
  15. Sunadome, K., Yamamoto, T., Ebisuya, M., Kondoh, K., Sehara-Fujisawa, A., \*Nishida, E.: ERK5 Regulates Muscle Cell Fusion through Klf Transcription Factors. *Dev. Cell.* 20(2) 192-205 2011 (DOI: 10.1016/j.devcel.2010.12.005)
  16. Iida, A., Sakaguchi, K., Sato, K., Sakurai, H., Nishimura, D., Iwaki, A., Takeuchi, M., Kobayashi, M., Misaki, K., Yonemura, S., Kawahara, A., and \*Sehara-Fujisawa, A.: Metalloprotease-Dependent Onset of Blood Circulation In Zebrafish. *Current Biol.* 20(12):1110-6 2010 (DOI:10.1016/j.cub.2010.04.052)
- [学会発表] (計 29 件)
1. 瀬原 淳子: 細胞たちの「自分探し」～臓器ができる仕組みを探る～. *楽しむ科学教室* 第89回講演, 米子市 2014.12.13
  2. Atsuko Sehara-Fujisawa: Mechanisms of Skeletal Muscle Regeneration. Symposium “Genomic and epigenomic insights into vertebrate regeneration, development and evolution - development and evolution - Xenopus and fish as models”, Chile 2014.11.15
  3. Atsuko Sehara-Fujisawa: Novel Molecular and Cellular Mechanisms of Skeletal Muscle Regeneration. KEY Forum: From Stem Cells to Organs 熊本医学・生物科学国際シンポジウム「幹細胞制御と臓器再建」, 熊本市, 2014.9.5
  4. Atsuko Sehara-Fujisawa: Mechanisms of Skeletal Muscle Regeneration. The 2<sup>nd</sup> Kyoto University & National Taiwan University Symposium 2014 –Biology-Society for Developmental Biology, Parallel Session 1「Animal Development Regeneration」 京都市 2014.9.1
  5. 瀬原淳子: 生命誕生の設計図を解く. 第7回ライフサイエンスセミナー, 豊中市, 2014.8.19
  6. Tomomi Sato, Fuminori Sato, Aosa Kamezaki, Koichi Kawakami, Atsuko Sehara-Fujisawa: Exploring Mechanisms of Neurogenesis in the Developing Brain with Live Zebrafish Embryos. 第66回日本細胞生物学会大会 シンポジウム7「細胞生物学における小型魚類の魅力」(オーガナイザー: 川上浩一、瀬原淳子) 奈良市, 2014.6.12
  7. 瀬原淳子: 神経細胞分化を制御する脳内細胞外環境. 第14回日本抗加齢医学会総会 Basic Science 4「抗加齢をめざす、細胞外環境による幹細胞維持・分化制御の探索」(オーガナイザー: 阪井丘芳、瀬原淳子) 大阪市, 2014.6.8
  8. Atsuko Sehara-Fujisawa: Roles of ADAM19 in cranial nerve development. The 6<sup>th</sup> Asia Oceania Zebrafish Conference, 香港 2014.1.22
  9. Atsuko Sehara: Exploring Roles of ADAM proteases Using Zebrafish. 国立台湾大学-京都大学シンポジウム, 台北, 台湾, 2013.12.19-20
  10. Atsuko Sehara: Exploring Roles of ADAM proteases Using Zebrafish. Swiss-Kyoto Symposium, Zurich, Switzerland, 2013.11.21-22
  11. Fuminori Sato, Hiroyuki Kangawa, Hiroyuki Arai, Kazuya Tsumagari, Atsuo Kawahara, Koichi Kawakami, Atsuko Sehara-Fujisawa: Roles of ADAM Proteases in Development of Zebrafish. the 8th General Meeting of the International Proteolysis Society, Cape Town, South Africa, 2013.10.23
  12. 瀬原淳子: 生命誕生の設計図を解く. 第6回形態科学シンポジウム「医学・生物学研究の魅力を語る: 高校生のための集い」, 京都市, 2013.10.12
  13. Atsuko Sehara: Exploring roles of ADAM proteases in development using zebrafish. 国際高等研究所研究プログラム「ゲノム工学とイメージングサイエンスに基づく生命システム研究の新展開」2012年度第1回研究会, 木津川市 2013.2.23
  14. 瀬原淳子: ゼブラフィッシュの筋維持における増殖因子の役割とその制御. 第26回日本宇宙生物科学会, シンポジウム5 宇宙生物学, 徳島市, 2012.9.28
  15. Atsuko Sehara-Fujisawa: Exploring Roles of

- ADAM Proteases in Development using Zebrafish. NUS/TLL/NIBB JOINT PRACTICAL WORKSHOP ON Genetics, Genomics & Imaging in Medaka and Zebrafish, Singapore, Singapore 2012.7.26
16. 瀬原淳子: 生きたゼブラフィッシュを用いて ADAM プロテアーゼの役割と機能に迫る. 第 12 回日本抗加齢医学会総会, シンポジウム 24 朱に交われれば赤くなる～細胞外環境が引き起こす器官形成と再生機構(座長:瀬原淳子、阪井丘芳)横浜, 2012.6.24
  17. 瀬原淳子: ヘビ毒出血因子のルーツを探る. 平成 24 年度日本生化学会九州支部例会シンポジウム, 福岡市, 2012.5.26
  18. Atsuko Sehara-Fujisawa: Roles of ADAM family metalloproteases in cardiovascular development. Developmental Biology Seminar Series Easter 2012, Cambridge, UK. 2012.4.20
  19. Atsuko Sehara-Fujisawa: Roles of ADAM proteases in development of zebrafish. Seminar in Kennedy Inst. Rheumatol., London, UK, 2012.4.19
  20. 瀬原淳子: 異なる細胞間の相互作用における ADAM プロテアーゼの役割. シンポジウム「細胞間相互認識とアロ認証」つくば市, 2012.1.11 (特別講演)
  21. Atsuo Iida, Kazuya Sakaguchi, Daigo Nishimura, Anna Tomozawa, Atsuo Kawahara, Atsuko Sehara-Fujisawa: 生きたゼブラフィッシュを用いて血管形成の新しいメカニズムに迫る (Live zebrafish sheds light on novel mechanisms on blood vessel formation). 第 84 回日本生化学会大会, 2011.9.21
  22. Atsuo Iida, Kazuya Sakaguchi, Anna Tomozawa, Daigo Nishimura, Atsuo Kawahara, Atsuko Sehara-Fujisawa: A Role of ADAM8 in the Onset of Blood Circulation. KEY Forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine-Supported by Global COE and IMEG, Kumamoto Univ., 熊本市, 2011.9.9
  23. Atsuko Sehara-Fujisawa: Roles of Meltrin beta (ADAM19) in development of peripheral nervous system. The 5<sup>th</sup> Asia-Oseania Zebrafish Meetin, 北京,中国, 2011.8.27
  24. Atsuko Sehara-Fujisawa: Roles of ADAM19 in nervous system development in zebrafish. Gordon Research Conference "Metalloproteinase Research at the intersection of Basic Science and Applied Medicine", RI, USA, 2011.8.07.
  25. Atsuko Sehara-Fujisawa: A roles of ADAM8 in the onset of blood circulation. The 7<sup>th</sup> Aso International Meeting, 熊本市, 2011.7.30
  26. Atsuko Sehara-Fujisawa: "The Role of ADAM and RIP Proteases in Development and Beyond" (Discussion Leader), Gordon Research Conferences "Regulated Proteolysis of Cell Surface Proteins", Davidson, USA, 2011.07.10
  27. 瀬原淳子: Roles of ADAM proteins in spatial and temporal regulation of ectodomain shedding events, BMB2010 シンポジウム「Ectodomain shedding biology-functional conversion of plasma membrane proteins-」, 神戸市, 2010.12.09
  28. 瀬原淳子: ヘビ毒と ADAM プロテアーゼ. 生化学若い研究者の会 2010 年第 50 回夏の学校, 神奈川県足柄下郡, 2010.9.3 (特別講演)
  29. Atsuko Sehara-Fujisawa: Metalloprotease-dependent regulation of nerve regeneration. Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting Jointly with Japanese Society of Developmental Biologists, Albuquerque, USA, 2010.8.5
- 〔図書〕(計 5 件)
1. Atsuko Sehara-Fujisawa: Handbook of Proteolytic Enzymes 3rd Edition (洋書/査読有り) "Roles and Functions of Meltrinβ /ADAM19", Academic Press 2013
  2. 瀬原淳子 (翻訳): 「ウォルパート 発生生物学」第 10 章「細胞分化と幹細胞」p.383-430 「ギルパート発生生物学」メディカルサイエンス・インターナショナル 2012
  3. 飯田敦夫、瀬原淳子: ADAM8 による血液循環開始の制御、特集「細胞外プロテオリシス研究の最前線」、生化学、Vol.82 No.10, 921-930 2010
  4. 瀬原淳子: 神経組織形成における膜型 ADAM プロテアーゼメルトリン β (ADAM19) の役割 21、金芳堂、Vol.13 No.1 P98-101 2010
- 〔産業財産権〕
- 出願状況 (計 1 件) 名称: N R G 1 の切断検出用プローブ、N R G 1 の切断検出用プローブをコードするポリヌクレオチド、N R G 1 の切断検出用プローブの発現ベクター、N R G 1 の切断検出用形質転換体、N R G 1 の切断検出方法、および N R G 1 切断酵素の阻害剤のスクリーニング方法; 発明者: 瀬原淳子、亀崎青沙、佐藤文規、青木一洋、川上浩一; 権利者: 京都大学; 種類: 特許番号: 特願 2016-053156; 出願年月日: 2016 年 (平成 28 年) 3 月 16 日; 国内外の別: 日本国内
- 〔その他〕ホームページ等  
<http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/rc03/>
6. 研究組織  
 (1) 研究代表者  
 瀬原 淳子 (SEHARA-FUJISAWA, Atsuko)  
 京都大学・再生医科学研究所・教授  
 研究者番号: 60209038